

سلام الغزالي



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین  
دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی طب کودکان

عنوان:

بررسی نقش ویتامین E و متفورمین در بهبود کودکان مبتلا به کبد چرب

استاد راهنما:

دکتر فاطمه صفاری

استاد مشاور:

دکتر شبنم جلیل القدر

نگارش:

دکتر معاذ الحداد

شماره ثبت:

سال تحصیلی: ۱۳۹۶-۹۷

سپاسگزاری:

تقديم به:

## چکیده

**سابقه:** بیماری کبد چرب غیرالکلی الکلی با تغییرات چربی در کبد همراه با التهاب یا بدون التهاب مشخص می‌شود. این بیماری تظاهر کبدی سندرم متابولیک می‌باشد. برای این بیماری درمان دارویی متفاوتی معرفی شده است.

**هدف:** مقایسه تأثیر ویتامین E با متفورمین بر روی شاخص‌های سندرم متابولیک کودکان چاق مبتلا به کبد چرب.

**روش کار:** در این تحقیق تعداد ۱۲۰ کودک مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ۱۴-۱۰ ساله به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. گروه‌های آزمایشی شامل درمان با متفورمین با دوز ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز، درمان با ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد یک بار در روز و دارونما (شاهد) بودند. مدت درمان چهار ماه بود. وزن، قد، سطح قند خون ناشتا، لیپید پروفایل، شاخص توده بدنی (BMI)، سطح انسولین ناشتا و سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) قبل و پس از اتمام دوره درمان اندازه گیری گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 22 و با کمک آزمون آماری ANOVA و آزمون تی جفت شده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** سه گروه از نظر توزیع جنس، سن، اندازه دور کمر، وزن، اندازه دور گردن، اندازه دور باسن، قد، شاخص توده بدنی، قد والدین کودکان، قند خون ناشتا و فشار خون کودکان با کبد چرب فاقد اختلاف معنی‌دار بودند. اثر مداخله با متفورمین و ویتامین E بر وزن کودکان معنی‌دار نبوده ( $P>0.05$ ) ولی بر افزایش قد و کاهش شاخص توده بدنی اثر معنی‌داری داشت. در گروه متفورمین و ویتامین E، انسولین خون ناشتای بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش معنی‌داری داشت ( $P<0.05$ ). در هر سه گروه آزمایشی میزان آنزیم‌های کبدی ALT و AST بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش نشان داد ولی این کاهش معنی‌داری نبود ( $P>0.05$ ). همچنین مداخله با متفورمین و ویتامین E بر میزان تری‌گلیسرید، کلسترول خون، LDL و HDL خون کودکان با کبد چرب، اثر معنی‌دار نداشت ( $P>0.05$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که اثر متفورمین و ویتامین E کودکان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی باعث کاهش معنی‌دار شاخص توده بدنی، انسولین خون ناشتا و گرید کبد چرب شده ولی بر آنزیم‌های کبدی (ALT و AST)، میزان تری‌گلیسرید، کلسترول خون، LDL و HDL اثر معنی‌داری نداشت. چنین به نظر می‌رسد که متفورمین و ویتامین E در کاهش شاخص توده بدنی (که یکی از عوامل ریسک در کبد چرب به حساب می‌آید)، انسولین خون ناشتا و گرید کبد چرب مؤثر باشد.

**واژه‌های کلیدی:** ویتامین E، متفورمین، کودک، کبد چرب غیر الکلی، درمان دارویی

## **Abstract**

**Background:** Non-alcoholic fatty liver disease is characterized by changes in fat in the liver with or without inflammation. This disease is a metabolic syndrome. A different drug treatment has been introduced for this disease.

**Objective:** To determine the role of vitamin E and metformin in the development of children with fatty liver.

**Methods:** In this research, 120 children with non-alcoholic fatty liver (10-14 years old) were randomly divided into three groups. The experimental groups included metformin 500 mg twice daily, treatment with vitamin E at a dose of 800 units once daily and placebo (control). The treatment period was four months. Weight, height, fasting blood glucose, lipid profiles, BMI, fasting insulin levels, serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were measured before and after the end of the experiment. Data were analyzed using SPSS 22 software, analyzed by ANOVA, and paired sample T-test.

**Results:** There were no significant differences between three groups in the distribution of sex, age, waist circumference, weight, neck size, hip circumference, height, body mass index, parents' height, fasting blood glucose and blood pressure in children with fatty liver. The effect of intervention with metformin and vitamin E on the weight of children was not significant ( $P > 0.05$ ), but there was a significant effect on height increase and BMI decrease. In the metformin and vitamin E groups, fasting blood glucose was significantly decreased in patients with fasting blood glucose ( $P < 0.05$ ). In all three experimental groups, the levels of ALT and AST liver enzymes decreased in comparison to before intervention, but this was not significant ( $P > 0.05$ ). In addition, interventions with metformin and vitamin E did not have a significant effect on serum triglyceride, cholesterol, LDL and HDL in children with fatty liver ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** The results of this study showed that the effect of metformin and vitamin E in non-alcoholic fatty liver children significantly decreased BMI, fasting blood glucose and fatty liver, but had no significant effect on liver enzymes (ALT And AST), triglyceride, cholesterol, LDL, and HDL. It seems that metformin and vitamin E are effective in reducing body mass index (which is considered a risk factor for fatty liver), fasting blood glucose and fatty liver grade.

**Key Words:** Vitamin E, Metformin, Child, Non-alcoholic Fatty Liver, Drug Therapy

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	۱- فصل اول: کلیات
۲	۱-۱- مقدمه
۳	۱-۱-۱- همه گیر شناسی
۵	۱-۱-۲- علائم بیماری
۶	۱-۱-۳- الگوی بافت شناسی و سیستم های امتیازدهی جدید
۷	۱-۱-۴- بیماری زایی
۹	۱-۱-۵- زمینه ژنتیکی
۱۰	۱-۱-۶- تشخیص
۱۱	۱-۱-۷- تکنیک های تصویربرداری
۱۱	۱-۱-۸- پیشگیری و درمان
۱۲	۱-۱-۹- درمان
۱۲	۱-۱-۱۰- درمان های غیردارویی
۱۳	۱-۱-۱۱- مشاوره و آموزش بیماران
۱۳	۱-۱-۱۲- رژیم غذایی
۱۳	۱-۱-۱۳- موارد آنتی اکسیدان (Antioxidants)
۱۴	۱-۱-۱۴- داروهای حساس کننده به انسولین
۱۴	۱-۱-۱۵- داروهای پایین آورنده چربی خون
۱۵	۱-۱-۱۶- پیوند کبد
۱۵	۱-۱-۱۷- پیگیری و مراقبتهای دوره ای
۱۵	۱-۱-۱۸- پیشگیری
۱۶	۱-۱-۱۹- عوارض
۱۶	۲- بیان مسئله
۱۷	۳- اهداف و فرضیات (Objectives & Hypothesis)
۱۷	۳-۱- هدف اصلی طرح (General Objective)
۱۷	۳-۲- اهداف ویژه (Specific Objectives)
۱۸	۳-۳- فرضیات (Hypothesis)
۱۹	۲- فصل دوم: زمینه و پیشینه تحقیق
۲۰	۲-۱- مروری بر مطالعات انجام شده
۲۴	۳- فصل سوم: روش اجرای تحقیق
۲۵	۳-۱- نوع پژوهش
۲۵	۳-۲- جامعه پژوهش و روش نمونه گیری
۲۵	۳-۳- ابزار و روش گردآوری اطلاعات

۲۶	۳-۴- روش تجزیه و تحلیل داده ها.....
۲۶	۳-۵- ملاحظات اخلاقی.....
۲۷	۴- فصل چهارم: نتایج تحقیق.....
۲۸	۴-۱- یافته های دموگرافیکی پژوهش.....
۳۱	۴-۲- یافته های مداخله ای پژوهش.....
۳۱	۴-۲-۱- تأثیر گروه های آزمایشی بر قد، وزن و شاخص توده بدنی.....
۳۳	۴-۲-۲- تأثیر گروه های آزمایش بر انسولین خون ناشتا.....
۳۳	۴-۲-۳- تأثیر گروه های آزمایش بر آنزیم های کبدی.....
۳۴	۴-۲-۴- تأثیر گروه های آزمایش بر الگوی چربی های خون.....
۳۵	۴-۲-۵- تأثیر گروه های آزمایش بر گرید کبد چرب.....
۳۷	۵- فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری.....
۳۸	۵-۱- بحث.....
۴۰	۵-۲- محدودیت های پژوهش.....
۴۰	۵-۳- نتیجه گیری کلی.....
۴۰	۵-۴- پیشنهادها.....
۴۱	منابع و مأخذ.....
۵۰	ضمائم.....



## فهرست جداول

جدول ۴-۱- توزیع فراوانی جنس بیماران در بین سه گروه مورد بررسی	۲۸
جدول ۴-۲- پارامترهای سنی (به سال) بیماران در سه گروه مورد بررسی	۲۸
جدول ۴-۳- پارامترهای وزن (به کیلو گرم) بیماران در سه گروه مورد بررسی	۲۹
جدول ۴-۴- پارامترهای قد (به سانتی متر) بیماران در سه گروه مورد بررسی	۲۹
جدول ۴-۵- پارامترهای شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مجذور قد به متر، $\text{kg/m}^2$ ) بیماران در سه گروه مورد بررسی	۳۰
جدول ۴-۶- پارامترهای قند خون ناشتا (به میلی گرم در دسی لیتر) بیماران در سه گروه مورد بررسی	۳۰
جدول ۴-۷- پارامترهای فشار خون سیستولیک (به میلی متر جیوه) بیماران در سه گروه مورد بررسی	۳۱
جدول ۴-۸- پارامترهای فشار خون دیاستولیک (به میلی متر جیوه) بیماران در سه گروه مورد بررسی	۳۱
جدول ۴-۹- اثر مداخله درمانی بر وزن کودکان با کبد چرب	۳۲
جدول ۴-۱۰- اثر مداخله درمانی بر قد کودکان با کبد چرب	۳۲
جدول ۴-۱۱- اثر مداخله درمانی بر شاخص توده بدنی کودکان با کبد چرب	۳۲
جدول ۴-۱۲- اثر مداخله درمانی بر انسولین خون ناشتا کودکان با کبد چرب	۳۳
جدول ۴-۱۳- اثر مداخله درمانی بر آلانین آمینو ترانسفراز کودکان با کبد چرب	۳۳
جدول ۴-۱۴- اثر مداخله درمانی بر آسپاراتات آمینو ترانسفراز کودکان با کبد چرب	۳۴
جدول ۴-۱۵- اثر مداخله درمانی بر لیپوپروتئین با چگالی پایین خون در کودکان با کبد چرب	۳۴
جدول ۴-۱۶- اثر مداخله درمانی بر لیپوپروتئین با چگالی بالای خون در کودکان با کبد چرب	۳۴
جدول ۴-۱۷- اثر مداخله درمانی بر تری گلیسرید خون کودکان با کبد چرب	۳۵
جدول ۴-۱۸- اثر مداخله درمانی بر کلسترول خون کودکان با کبد چرب	۳۵
جدول ۴-۱۹- اثر مداخله درمانی بر گرید کبد چرب کودکان	۳۶

# فصل اول

## کلیات

## ۱-۱- مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی<sup>۱</sup> (بیماری کبد چرب غیرالکلی) شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی در اغلب اقسا نقاط جهان است (۱). گستره آسیب شناختی این بیماری با پیش‌آگهی‌های بالینی متفاوتی همراه است؛ و بطور کلی می‌توان آن را به دو نوع کبد چرب غیرالکلی (NAFL) و استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) تقسیم کرد (۲). در نوع کبد چرب غیرالکلی، استئاتوز کبدی خود را بدون التهاب نشان می‌دهد ولی در نوع استئاتوهپاتیت غیرالکلی استئاتوز خود را همراه با التهاب کبد نشان می‌دهد که از نظر پاتولوژی تشخیص افتراقی آن با استئاتوهپاتیت الکلی دشوار است (۲). یکی از راه‌های افتراق این دو طیف پاتولوژی بررسی بیوپسی کبد است که با توجه به شاخص‌هایی مثل استئاتوز، التهاب لوبولار، بالونینگ هپاتوسلولار و فیبروز می‌توان این دو را از هم تمییز داد (۳).

پیشرفت این بیماری منجر به فیبروز و سیروز کبدی می‌شود که در نهایت می‌تواند با مرگ-میر در این زمینه همراه باشد (۴). بروز بیماری بیشتر در سنین ۴۰ تا ۶۰ سال و در مردان بیشتر از زنان مشاهده می‌شود (۵).

بیماری کبد چرب برای اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط آقای دکتر لودویگ (Ludwig) و همکارانش شناسایی و معرفی شد. مشاهده شده بود که در گروهی از بیماران آسیب سلول‌های کبدی مشابه کسانی که الکلی مصرف می‌کنند، اتفاق می‌افتد ولی در این بیماران سابقه‌ای از مصرف الکلی وجود ندارد. در این بیماران شواهدی از سایر بیماری‌های سلول کبد نیز وجود نداشت. ولی در عوض مشاهده شد که ۹۰٪ آنان چاق بوده و ۲۵٪ آنان افزایش میزان چربی خون و ۲۵٪ نیز بیماری دیابت دارند (۲).

شواهد نشان می‌دهند که شیوع بیماری کبد چرب غیرالکلی با توجه به افزایش شیوع بیماری‌های مرتبط با سندرم متابولیک، در حال رشد می‌باشد. این موضوع آنچنان ارتباط قوی دارد که امروزه بیماری کبد چرب غیرالکلی را زیر مجموعه این سندرم می‌دانند (۲). تشخیص سریع بیماری کبد چرب غیرالکلی از این رو می‌تواند حیاتی تر جلوه کند. ولی در کل، بیماری‌های قلبی-عروقی، افزایش فشارخون و سیروز کبدی عمده‌ترین علت مرگ افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی هستند (۶). این موضوع در خصوص اطفال نیز صادق می‌باشد چرا که بر اساس مطالعات حداقل ۱۵۵ میلیون نفر مبتلا به چاقی و اضافه وزن می‌باشند که از این تعداد ۳۰ تا ۴۵ میلیون نفر از ایشان را کودکان به خود اختصاص می‌دهند (۷، ۸). کودکان چاق در معرض ابتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی هستند (۹). داده‌های به دست آمده از آخرین سرشماری تغذیه و سلامت ملی نشان می‌دهد که ۱۷ درصد از کودکان در کشورهای غربی اضافه وزن دارند و ۷۰ تا ۸۰ درصد این کودکان به کبد چرب غیرالکلی مبتلا شده‌اند. بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) علت اصلی بیماری‌های مزمن کبدی در کودکان است. کبد چرب غیرالکلی بسیار شایع بوده و با چاقی و جنسیت مذکر در ارتباط است. به نظر می‌رسد عوامل

<sup>۱</sup> Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

محیطی و ژنتیکی در شکل گیری و پیشرفت این بیماری نقش دارند. اما فیزیوپاتولوژی آن تا به حال به طور کامل شناخته نشده است. بنابراین به عنوان یک پدیده همه گیر در کودکان، کبد چرب غیرالکلی باید در اولویت نظام‌های مراقبت بهداشتی قرار بگیرد (۱۰).

کبد چرب غیرالکلی با هپاتوسیت‌هایی با میزان چربی بالای ۵ درصد در بیوپسی کبد و در غیاب سایر عوامل بیماری‌زای کبدی مثل مصرف بیش از حد الکل یا شواهد بیماری‌های ویروسی، خود ایمنی یا بیماری کبدی ناشی از مصرف دارو تعریف می‌شود. هیستوپاتولوژی کبد چرب غیرالکلی کودکان در مقایسه با هیستوپاتولوژی کبد چرب غیرالکلی بزرگسالان ویژگی‌های متفاوتی دارد. اما این که این تفاوت‌ها به مکانیسم‌های مختلف بیماری‌زا مربوط است یا دو نوع فنوتیپ مختلف از یک بیماری را نشان می‌دهد، هنوز نامشخص است. با وجود این تفاوت‌ها، کودکان همانند بزرگسالان با اختلالات حاد سوخت و ساز نظیر مقاومت به انسولین، فشار خون بالا و چاقی مرتبط است و افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک و بیمار قلبی و عروقی را در پی دارد (۱۱-۱۴).

پیش‌آگهی کبد چرب غیرالکلی در کودکان نامشخص است، چون داده‌های منتشر شده بدون پیگیری طولانی مدت کمک کننده نیست. علاوه بر این با توجه به اپیدمیک بودن آن در جوانان امروزی، بررسی و شناسایی و درمان کودکان و نوجوانان مبتلا به این بیماری می‌تواند در ارتقای نظام مراقبت بهداشتی کمک کننده باشد.

### ۱-۱-۱ همه گیر شناسی

داده‌های منتشر شده از مراکز شمال آمریکا، اروپا، آسیا، آمریکای جنوبی و استرالیا نشان می‌دهد که کبد چرب غیرالکلی امروزه تنها مشکل رایج در کشورهای غربی نیست. شیوع کبد چرب غیرالکلی در کودکان بین ۳ تا ۱۰ درصد برآورده شده است. علت تفاوت در شیوع بدلیل ویژگی‌های جمعیتی، خصوص شیوه زندگی و روش تشخیصی به کار رفته برای تشخیص بیماری است (۱۱-۱۴).

در واقع اگر چه بیوپسی کبد استاندارد طلایی برای تشخیص کبد چرب غیرالکلی است ولی انجام آن برای تعیین شیوع بیماری همواره امکان پذیر نیست. کودکان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی معمولاً مقدار آنزیم‌های آسیب شناختی کبدی شامل آمینوترانسفراز، نسبتاً بالایی (AST) و (ALT) بدون شواهد مصرف بیش از حد الکل و دیگر عوامل استئاتوز را دارند. بنابراین، اگر چه افزایش مقادیر سرمی آنزیم‌های کبدی، غالباً موجودیت آسیب داخل کبدی را به درستی نشان نمی‌دهند ولی به عنوان یک تست ارزشمند و غیرتهاجمی برای غربالگری کبد چرب غیرالکلی به کار رفته است. به تناوب، شاخص توده بدنی و اولتراسونوگرافی نیز می‌توانند به کار روند. اگرچه محدودیت‌های دقت تشخیصی آن‌ها، گزارش شده است (۱۱-۱۴).

یکی از محدود مطالعات مبتنی بر جمعیت منتشر شده، داده‌های به دست آمده از آمریکا (مطالعه NHANES III) است و نشان می‌دهد که شیوع مقادیر ALT بالا (بیشتر از ۴/۷ IU/L) ۳۰ درصد در میان نوجوانان سفید پوست، ۱۱/۵ درصد در میان نوجوانان آمریکایی مکزیکی و ۶ درصد در میان

نوجوانان سیاه پوست است. مقادیر ALT بالا در ۱۲/۴ درصد مردان در مقایسه با ۳/۵ درصد در زنان مشاهده شد. داده‌های کشورهای کره جنوبی و ژاپن یکسان بود. لذا، منطقی است فرض کنیم که شیوع کبد چرب غیر الکلی در نوجوانان حداقل ۲/۶ تا ۳/۲ درصد است. به عنوان یک واقعیت مهم، این داده‌ها شیوع واقعی را نشان نمی‌دهند چون اغلب از روش‌های جایگزین به جای بیوپسی برای تشخیص کبد چرب غیر الکلی استفاده شده است (۱۵).

در کالبد شکافی انجام شده توسط شومیر و همکاران، سوابق و ویژگی‌های بافت شناسی کبد ۷۴۲ کودک و نوجوان که در سنین ۲-۱۹ سال به خاطر عوامل غیرطبیعی در طی سال‌های ۱۹۹۳ تا ۲۰۰۳ در سان دیه‌گو فوت شدند بررسی شد. شیوع کبد چرب (با بیش از ۵ درصد سلول‌های کبد حاوی چربی ماکروووسیکولار) متناسب با سن، جنس، نژاد، قومیت ۹/۶ درصد برآورد شد (۱۶).

با وجود تنوع معیارهای تشخیص مورد استفاده در مطالعات مبتنی بر جمعیت، چاقی عامل خطر اصلی برای کبد چرب غیر الکلی کودکان است. در واقع شیوع کبد چرب غیر الکلی در کودکان چاق تا ۸۰ درصد در چندین کشور ذاتا چاق نظیر آمریکا، اروپا و ژاپن افزایش می‌یابد. هوانگ و همکارانش اخیراً گزارش کردند که در ۲۱۹ کودک مدرسه‌ای در سنین ۶ تا ۱۲ سال، میزان کبد چرب غیر الکلی ۳ درصد در دامنه وزن نرمال، ۳۵ درصد در دامنه اضافه وزن و ۷۶ درصد در کودکان چاق است (۱۷).

یک مطالعه مبتنی بر جمعیت خاص در اروپا انجام شد. ۱۱۱ مرکز تخصصی چاقی کودکان در آلمان، اتریش و سوئیس در این تحقیق شرکت داشتند و ۱۶۳۹۰ کودک و نوجوان خیلی چاق و چاق شرکت داده شدند و برای کبد چرب غیر الکلی بررسی شدند. کبد چرب غیر الکلی با استفاده از AST و یا  $50 < \text{units per liter}$  تعیین شد. کبد چرب غیر الکلی در ۱۱ درصد از جمعیت مورد مطالعه وجود داشت که عمدتاً در پسران (۱۴/۴ درصد در پسران، ۷/۴ درصد در دختران) و در گروه چاق وجود داشت (۱۸). شایسی ارانی و همکارانش در کاشان نشان دادند که حدود ۵۰ درصد از کودکان چاق دارای این بیماری هستند (۱۹). اگر چه مطالعه علویان در سال ۲۰۰۹ منتشر شده است ولی نمونه گیری ایشاندر سال ۲۰۰۷ انجام شده است. در این مطالعه شیوع بیماری کبد چرب غیر الکلی در اطفال ایرانی به طور کلی ۷/۱ درصد گزارش شده است (۲۰). این مطلب زنگ خطری جدی برای مسئولین بهداشتی و آموزش پرورش ایران می‌باشد.

کبد چرب غیر الکلی در کودکان همچنین ارتباط قوی با سندرم‌های متابولیک به خصوص مقاومت به انسولین و دیابت شیرین نوع ۲ داشت. همچنین خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی در بزرگسالی را افزایش می‌دهد. یک گروه از بیماران کودک از نظر ضخامت داخلی کاروتید به عنوان یک نشانگر آترواسکلروز مورد بررسی قرار گرفتند. این نشانه در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بیشتر از گروه کنترل بود و نشان می‌دهد که کودکان چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بیشتر در معرض خطر رویدادهای تصلب عروق و حملات قلبی قرار دارند.

گزارش شده است که ۸۰-۲۰ درصد از کودکان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌توانند هیپرتری گلیسریدمی و یا هیپرکلسترولمی داشته باشند. به طور خاص، شیوع کبد چرب غیر الکلی در بیماران هیپرگلیسمیک افزایش می‌یابد و مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی شدیدتر از افراد مبتلا به استئاتوزیس ساده است. در ایتالیا ۱۲۰ کودک (۳ تا ۱۸ سال) مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ثابت شده با بیوپسی را برای همبستگی بین متغیرهای بیوشیمیایی و بالینی و سابقه بیماری کبد ارزیابی کردند. در ۴۵ درصد از افراد این مطالعه اختلال سوخت و ساز چربی را با کاهش کلسترول HDL نشان دادند. همچنین تری گلیسرید بالا در ۶۳ درصد افراد مشاهده شد. از طرفی وجود سندرم متابولیک یا متغیرهای بیوشیمیایی و بالینی مرتبط با آن ارتباط تنگاتنگ با ویژگی‌های بافت شناسی NASH داشت (۲۱).

ثابت شد که کبد چرب غیر الکلی می‌تواند در کودکان کم سن و سال روی دهد، اما در نوجوانان بیشتر شایع است. عواملی که می‌توانند میزان بالاتر کبد چرب غیر الکلی را در نوجوانان شرح دهند شامل هورمون‌های جنسی و مقاومت به انسولین در دوران بلوغ و شیوه زندگی کم تحرک است. این بیماری در پسران بیشتر از دختران شایع است و نسبت ۲ به ۱ دارد. این فرض وجود دارد که استروژن‌ها بتوانند به طور بالقوه خاصیت حفاظت کنندگی از کبد را داشته باشند یا آندروژن‌ها ممکن است NASH را تشدید کنند (۲۲).

نژاد نیز می‌تواند بر شیوع کبد چرب غیر الکلی اثر بگذارد و به طور مداوم در تمامی مطالعات مربوط به جمعیت چند قومی بررسی شده است. کبد چرب غیر الکلی در کودکان لاتین تبار بیشتر متداول است تا کودکان قفقازی. تفاوت‌های قومی ممکن است به خاطر میزان بیشتر مقاومت به انسولین و چاقی احشایی با شاخص توده بدنی مساوی (BMI) باشد، اما همچنین نتیجه عوامل اقتصادی و اجتماعی از جمله نوع رژیم غذایی، انتخاب ورزش و محل زندگی نیز موثر است. با وجود این که کودکان آفریقایی - آمریکایی غالباً عوامل خطر بیشتری را برای ابتلا به کبد چرب غیر الکلی نظیر چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت شیرین نوع ۲ دارند، میزان کبد چرب غیر الکلی در آنها پایین‌تر است و تایید این موضوع نیازمند به یک زمینه تحقیقاتی گسترده‌تری دارد (۲۲).

### ۱-۲- علائم بیماری

در اکثر موارد بیماری بدون علامت است و با مشاهده بالا بودن آنزیم‌های کبدی در آزمایش خون که به منظور بررسی‌های دوره ای سلامت انجام می‌شود و یا در سونوگرافی شکم که به علل دیگر انجام می‌شود، به صورت اتفاقی کشف می‌گردد. اگر چه بعضی بیماران به ندرت از درد مبهم قسمت بالا و راست شکم و یا احساس خستگی زودرس شکایت دارند (۲۳).

### ۱-۳- الگوی بافت شناسی و سیستم های امتیازدهی جدید

الگوی توزیع ضایعات بافت شناسی کبد چرب غیر الکلی کودکان عمدتاً با الگوی توزیع آن در بزرگسالان متفاوت است. یافته‌های بافت شناسی کلاسیک که کبد چرب غیر الکلی را در کودکان مشخص کرده شامل: استئاتوز، تورم بادکنکی سلول کبدی، التهاب و فیروز است. این ویژگی‌ها در بیماری‌های کبدی دیگر هم ممکن است دیده شوند. وجود استئاتوز در بیش تر از ۵ درصد از سلول‌های کبدی معیار لازم برای تشخیص کبد چرب غیر الکلی در کودکان و بزرگسالان است. توزیع استئاتوز اولین ویژگی متمایز کننده بین کبد چرب غیر الکلی بزرگسالان و کودکان است (۲۴-۳۲).

در بزرگسالان، استئاتوز در منطقه پری ونول (منطقه آسینار ۳) شروع می‌شود در حالی که در کودکان معمولاً در منطقه پری پورتال (منطقه آسینار ۱) شروع می‌شود. دلیل این که چرا این دو الگوی مختلف وجود دارد هنوز نامشخص است. ارتشاح آماسی (شامل لنفوسیت، هیستوسیت‌ها یا سلول‌های کوپفر) می‌توانند در لوپول‌ها یا در دستگاه پورتال کبد وجود داشته باشند. تورم هپاتوسیتی بعنوان یک ویژگی عمده در (NASH) گزارش شده است که موجب پیشرفت بیماری می‌شود. فیروز کبد به عنوان یک واکنش به شکل گیری NASH کمک می‌کند. همچنین برای استئاتوزیس در کودکان، الگوی فیروز در منطقه ۱ شایع است.

در سال ۲۰۰۵ شویمر و همکاران دو الگوی غالب NASH را در کودکان مشخص کردند. نوع بزرگسالی که در آن استئاتوز دارای توزیع منطقه‌ای رایج در منطقه ۳ و با التهاب لوپولار، تورم بادکنکی و فیروز پری سینوزوئیدال مرتبط است و در نوع اطفال که در آن استئاتوز با التهاب و فیروز پری ونولار بدون وجود دژنراسانس ناشی از تورم سلولی مرتبط است (۲۴-۳۲).

مطالعات دیگر اخیراً به این نتیجه رسیده‌اند که این الگوها می‌توانند به درجات مختلف هم پوشانی داشته باشند. موسسه ملی بیماری‌های دیابت و کلیه و کمیته آسیب شناسی شبکه تحقیق بالینی (CRN) NASH طبقه بندی NOT-NASH و definite-NASH و طبقه بندی منطقه ۱ بینابینی و منطقه ۳ بینابینی را مطرح کرده‌اند. الگوی منطقه ۱ NASH غالباً در کودکان مشاهده شده است. یک فرض که ممکن است عدم تجانس در الگوهای بافت شناسی NASH کودکان را شرح دهد ممکن است به دلیل همین تغییرات بافتی باشد که از منطقه ۱ شروع شده و بعداً به الگوی بزرگسالی تبدیل می‌شود.

به تناوب، استئاتوز کبدی غیر الکلی کودکان می‌تواند یک بافت شناسی متمایز از استئاتوز کبدی غیر الکلی بزرگسالان داشته باشد. البته بررسی‌های بیشتر برای مشخص کردن دقیق بیماری در کودکان لازم است (۲۲).

در حال حاضر دو سیستم امتیازدهی اصلی برای ارزیابی فعالیت بافت شناسی در بیماری کبد چرب غیر الکلی و استئاتوز کبدی غیر الکلی وجود دارند که در کودکان و بزرگسالان استفاده می‌شود.

امتیاز درجه بندی بر مبنای نیمه کمی استئاتوز، دژنرسانس ناشی از تورم بادکنکی و التهاب اطراف مویرگی و سیاهرگی را با سه درجه: فعالیت کم یا ۱، متوسط یا ۲ و شدید یا ۳ معرفی کرده‌اند. سیستم نمره دهی دیگر سیستم NASH CRN است که امتیاز عددی را برای درجه بندی این بیماری با نام فعالیت (NAS) NAFLD (NAS) ایجاد می‌کند (۲۴-۳۲).

NAS حاصل از امتیازات فردی برای استئاتوز (۰-۳) است و البته التهاب لوبولار (۰-۳) و بالونینگ دژنرسانس (۰-۲)، نهایتاً نمره کل در محدوده ۰ تا ۸ قرار می‌گیرد. امتیاز NAS 1 و ۲ با عدم بروز NASH مطابقت دارد. در حالی که امتیاز بالای ۵ با NASH قطعی سازگار است. امتیازات فعالیت ۳ و ۴ موارد مرزی هستند. اما سیستم امتیازدهی یک امتیاز عددی را برای مرحله بندی فیروز هم ایجاد می‌کند:

مرحله ۱ (فیروز اطراف سینوزوئیدها)

مرحله ۲ (فیروز فضای پورت- اطراف آن)

مرحله ۳ (فیروز پل زنده)

مرحله ۴ (سیروز) است.

با توسعه امتیاز NAS مشخص می‌شود که طبقه بندی استئاتوز کبدی غیر الکلی اطفال با الگوی بافت شناسی مجزا که، عمدتاً با وجود بیماری مبتنی بر سیاهرگ از جمله التهاب سیاهرگی مشخص می‌شود که به طور خاص تعیین آن مشکل است.

به عنوان یک واقعیت، با روش امتیازدهی NAS، نیمی از مبتلایان در طبقه مرزی جای می‌گیرند در این صورت به سیستم امتیازدهی توانا تر برای تفسیر بافت شناسی کبد برای موارد بیماری NAFLD/NASH در اطفال نیاز است.

در یک گروه مطالعه ۲۰۳ کودک مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ثابت شده با بیوپسی را با هدف درجه بندی جدید برای کبد چرب غیر الکلی بررسی کرد و نتایج را در آزمایش‌های بالینی به کار برد تا بتواند وجود بیماری (PI) را مشخص کند (۲۲).

این امتیاز، امتیاز بافت شناسی کبد چرب غیر الکلی اطفال (pediatric NAFLD) نام دارد. ویژگی‌های بافت شناسی امتیازدهی شده: استئاتوز (۰-۳)، التهاب پارانشیم (۰-۳)، بالونینگ (۰-۲) و PI (التهاب در فضای پورت) (۰-۲) هستند.

#### ۱-۴- بیماری زایی

کبد چرب غیر الکلی در کودکان چاق و دارای اضافه وزن روی می‌دهد که در آنها تعادل انرژی، مواد زائد و ذخیره سازی ناموفق بوده است. چندین عامل احتمالاً در مکانیزم‌های بیماری زایی درگیر هستند. این عوامل با هم یک شبکه از ارتباطات اثرگذار بر شکل گیری و پیشرفت یک بیمار را ایجاد می‌کنند که در طی بیش از یک دهه پیش توسط همکاران خلاصه شده است. در ابتلا به کبد چرب غیر الکلی دو فرضیه مطرح می‌شود.



فرضیه اول با مقاومت در برابر انسولین محیطی نشان داده شده است که باعث تجمع چربی در سلول‌های کبدی و افزایش پراکسیداسیون چربی می‌شود (۲۲).

هیپرانسولیمی و مقاومت به انسولین، همراه چاقی، منجر به استئاتوز کبدی می‌شوند، که این بدلیل جذب اسیدهای چرب آزاد مطلق (FFA) در کبد، استری شدن FFAs برای شکل گیری تری گلیسریدها در کبد، افزایش ترکیب FFA از استرهای سیتوزولی در کبد و از طرفی کاهش سنتز آپولیپوپروتئین B-100 است. در نتیجه خارج شدن FFA و TG از کبد کاهش می‌یابد و در عین حال اکسیداسیون بتای اسیدهای چرب زنجیره بلند توسط میتوکندری افزایش می‌یابد. فرضیه دوم با استرس اکسیداتیو شروع می‌شود که ظاهراً پیشرفت فیروز کبد را منجر می‌شود. گونه‌های اکسیژن واکنشی ROS می‌توانند سبب آسیب به سلول‌های کبدی و به دنبال آن مهار آنزیم زنجیره تنفسی میتوکندری، غیرفعال شدن دهیدروژناز گلیسرآلدئید ۳ - فسفات و غیرفعال شدن کانال‌های سدیم غشایی شوند. علاوه بر این ROS سبب پراکسیداسیون لیپیدی، تولید سیتوکین و ایجاد Fas Ligand می‌شوند که در آسیب سلول‌های کبدی و فیروز نقش دارند. در مجموع، مرحله اول شامل تجمع درون کبدی اسیدهای چرب است که ارتباط تنگاتنگ با مقاومت به انسولین دارد و حساسیت سلول‌های کبدی به آسیب‌های ثانویه یا اختلال اکسیداتیو، اختلال در میتوکندری، تولید بیش از حد و انتشار سیتوکین‌های پیش التهاب و فعال سازی اندوتوکسین واکنش ایمنی ذاتی را افزایش می‌دهد. افزایش حساسیت به این عوامل ممکن است پیشرفت NAFLD به NASH را شرح دهد (۲۴-۳۲).

اعتقاد بر این است بافت چربی احشایی نقش حیاتی را در بیماری زایی ایفا می‌کند زیرا در تولید بیشتر adipokines نظیر TNF-a، resistin و adiponectin نقش دارد و همه این عوامل در شکل گیری مقاومت به انسولین و التهاب درجه پایین حضور دارند. به عنوان یک واقعیت، چند روش درمانی کنونی برای کاهش چربی احشایی مشتق شده از adipokines و کاهش جریان ورود FFA به کبد با روش کاهش وزن و افزایش حساسیت بافتها به انسولین وجود دارد (۲۲).

لپتین یک adipokine اسیدی است که عمدتاً در سلول‌های چربی تولید می‌شود و در تنظیم اشتها و سوخت و ساز بدن در سطح هیپوتالاموس نقش دارد. بیشتر افراد چاق سطوح سرمی بالایی از لپتین را دارند که بدلیل افزایش مقاومت به لپتین است. این پدیده مقاومت به لپتین ممکن است در کودکان چاق نیز وجود داشته باشد. آدیپونکتین یک هورمون خاص چربی است که دارای خواص ضد التهابی و حساس به انسولین است. مشابه با مطالعات بزرگسالان، مطالعات کودکان نیز همبستگی معکوس را بین مقادیر آدیپونکتین پلاسما و چاقی، مقاومت به انسولین و چربی کبدی نشان داده است (۲۴-۳۲).

فرض شده که آدیپونکتین به طور مطلوب با تغییر شیوه زندگی و استفاده از مقادیر کل آدیپونکتین با وزن مولکولی بالا قابل اصلاح است. آدیپونکتین به عنوان یک نشانگر زیستی برای حساسیت به انسولین مورد توجه قرار گرفته است. رزیستین، adipokine دیگری است عملکرد انسولین را مختل می‌کند و سبب مقاومت گلوکز می‌شود و حیواناتی که با کمبود رزیستین مواجه هستند در برابر چاقی حفاظت

می‌شوند در حالی که افزایش رزیستین با مقاومت به انسولین مرتبط است. IL-6 و TNF-a ارتباط مثبت با چاقی داشته و با مقاومت به انسولین و خطر ابتلا به بیماری قلبی - عروقی (CVD) ارتباط دارند. آنها همچنین به طور مستقیم در تجزیه و تحلیل چربی و تقویت ساخت آن در کبداز اسیدهای چرب نقش دارند. مطالعات در مورد اثر درمان بر عوامل التهابی هنوز به جز چند مطالعه انجام شده در رابطه با-IL-6 و TNF-a محدود است (۲۴-۳۲).

### ۱-۵- زمینه ژنتیکی

شواهد نشان می‌دهد که تنها اقلیتی از بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی به سمت NASH پیشرفت می‌کنند که نشان دهنده ارتباط بین عوامل محیطی و زمینه ژنتیکی در مبتلایان است. دو مطالعه گروهی اخیر و یک بررسی مبتنی بر جامعه در اقوام مختلف نشان داد که توارث بیماری کبد چرب غیر الکلی می‌تواند ۳۵-۴۰ درصد موثر باشد (۳۳-۴۱).

چندین تغییر ژنتیکی در ژن‌های درگیر در تعادل انرژی نظیر PNPLA3 (adiponutrin/patatin-like) و آپولیپوپروتئین C3 (APOC3) یا در ژن‌های درگیر در التهاب، استرس اکسیداتیو و فیروز، نظیر SOD2 در ارتباط با بیماری کبد چرب غیر الکلی و شدت آسیب کبدی نشان داده شده‌اند. ارتباط گونه PNPLA3 با بیماری کبد چرب غیر الکلی در کودکان و بزرگسالان چاق به طور عمیق مشخص شده است. همانند بزرگسالان چاق، گونه PNPLA3 استعداد ژنتیکی را برای آسیب کبد ارائه می‌کند که با افزایش آنزیم‌های کبدی ALT و AST در بیماران جوان شناسایی شده‌اند. هیچ رابطه‌ای از گونه PNPLA3 با حساسیت به انسولین، BMI یا تری گلیسرید سرم وجود ندارد. اما یک رابطه نزدیک بین گونه PNPLA3 و افزایش چاقی در کودکان چاق وجود دارد که نهایتاً در آسیب کبدی در کودکان مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی نقش دارد (۳۳-۴۱).

شواهد درگیر شدن سیستم endocannabinoid در بیماری کبد و عوارض مربوط به آن را نشان می‌دهد، اخیراً اندازه‌گیری کانابینوئید نوع 2 (CB2) را بعنوان عامل hepatoprotective در یک گروه از ۱۱۸ کودک ایتالیایی چاق مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی نشان داده شده است. در این مطالعه دریافتند که گونه کانابینوئید CB2 B263R با استئاتوز یا فیروز مرتبط نیست ولی با شدت التهاب ( $P=0.002$ ) و وجود NASH ( $P=0.03$ ) مرتبط بوده است. این نقش مهم گونه CB26263R را در میزان التهاب کبد و استعداد ابتلا به آسیب کبدی در کودکان چاق را نشان می‌دهد (۳۳-۴۱).

چندین بررسی دیگر در مورد استعداد ژنتیکی برای ابتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی انجام شده که می‌تواند به شناسایی اهداف مولکولی برای درمان دارویی بیماری کبد چرب غیر الکلی کمک کند (۳۳-۴۱).

## ۱-۱-۶- تشخیص

اخیراً توسط کمیته آسیب شناسی ESPGHAN رویکرد مشخصی برای تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی در کودکان نشان داده شده و نقش تست‌های مختلف نظیر بیوپسی کبد را پررنگ کرده است. بیماری کبد چرب غیر الکلی در کودکان کمتر از ۱۰ سال معمولاً با چاقی و اضافه وزن ارتباط دارد. بیوپسی کبد استاندارد طلایی کنونی برای تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی است و تنها روش برای تشخیص NASH و استئاتوز ساده و تعیین شدت آسیب کبد و وجود فیبروز و همچنین هپاتیت اتوایمیون، بیماری ویلسون و بیماری‌های متابولیک است. با این حال، چون بافت برداری کبد یک روش تهاجمی است. معمولاً به عنوان خط اول تشخیص اجرا نمی‌شود. ارزیابی غیرتهاجمی اولیه (پارامترهای بیوشیمیایی، تست‌های تصویربرداری و نشانگرهای زیستی سرم) باید به عنوان ابزارهای اولیه برای تایید تشخیص بیماری‌های کبد چرب، بخصوص در بیماران مبتلا به سندروم‌های متابولیک به کار گرفته شوند (۲۲).

تست‌های خونی عملکرد کبد و تصویربرداری (CT Scan، MRI و سونوگرافی) معمولاً به عنوان نشانگرهای غیرمستقیم استئاتوز کبد به کار گرفته می‌شود. هیچ یک از این روش‌ها موفق نبوده؛ حساسیت و ویژگی آن‌ها نامشخص است. آمینوترانسفرازها با اندازه‌گیری پارامترهای سرم قابل دسترس نظیر گلوکز و TG و کلسترول، لیپوپروتئین، انسولین پس از تست‌های تحمل و HbA1c سنجیده می‌شوند. تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی با انجام تست‌های غربالگری سندروم‌های متابولیک کودکان همراه می‌شود. این اندازه‌گیری‌ها باید با ارزیابی پارامترهای مانند، شاخص توده بدنی و دور شکم و با اطلاعات دیگر مانند جنسیت بیمار و وضعیت سلامتی و شیوه زندگی ترکیب شود. به طور کلی نسبت AST/ALT کمتر از یک است اما این مقدار می‌تواند با پیشرفت فیبروز افزایش یابد. سطوح در گردش آمینوترانسفرازها می‌توانند در طی زمان نوسان داشته باشند و در تعداد زیادی از کودکان مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی و NASH نرمال هستند. مقادیر نرمال آمینوترانسفرازهای سرم وجود فیبروز را رد نمی‌کنند. مقادیر گاما GT نیز می‌تواند به طور جزئی در NAFLD کودکان افزایش یابد. علاوه بر این، تیتراهای پادتن ضد هسته‌ای مثبت و (SMA) را می‌توان به ترتیب در ۱۵/۴ و ۱۰ درصد از بیماران پیدا کرد. البته اتو آنتی بادی‌ها با مراحل فیبروز بالاتر مرتبط هستند (۲۲).

از آنجا که بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی اغلب با برخی از اجزای سندروم متابولیک مشخص می‌شوند، پروفایل چربی و همچنین گلوکز و انسولین همواره باید مشخص شود. مقادیر آلبومین، بیلی روبین سرم معمولاً نرمال هستند مگر این که بیمار در حال ابتلا به سیروز باشد.

شناسایی و ارزیابی نشان گرهای زیستی غیرتهاجمی بالقوه جهت تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی و NASH مهم می‌باشند. اندکس شاخص فیبروز بیماری کبد چرب غیر الکلی کودکان (PNFI) که از سن، اندازه گیری دور کمر و مقادیر تری گلیسرید محاسبه می‌شود، اندازه گیری این اندکس برای پیش بینی فیبروز کبد در کودکان مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی کاربرد دارد (۲۲).

## ۱-۱-۷- تکنیک های تصویربرداری

سونوگرافی کبد شایعترین روش تشخیص بیماری کبد به روش تصویربرداری است چون نسبتاً ارزان بوده و به طور گسترده در دسترس است. اولتراسونوگرافی کبد می‌تواند یک برآورد خوب از درجه یا اندازه استئاتوز کبدی را ارائه کند. شانون و همکاران نشان دادند که اولتراسونوگرافی کبد یک ابزار مفید برای محاسبه استئاتوز در بیماران کودک مشکوک به بیماری کبد چرب غیر الکلی است. مقادیر اولتراسونوگرافی ارتباط تنگاتنگ با درجه استئاتوز در زمان انجام یک بیوپسی کبد دارد. متأسفانه حساسیت تشخیص سونوگرافی در کبد چرب کمتر از ۳۰ درصد و حتی در افراد با شاخص توده بدنی ۴۰ یا بیشتر کاهش می‌یابد. علاوه بر این سونوگرافی نمی‌تواند وجود استئاتوهپاتیت یا فیروز را رد کند. به طور کلی حساسیت اولتراسونوگرافی در تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی از ۶۰ تا ۹۴ درصد با ویژگی ۸۴ تا ۱۰۰ درصد است (۱۳، ۲۲).

CT scan روشی اختصاصی‌تر است اما به خاطر محدودیت‌های مربوط به مواجهه با تابش اشعه برای غربالگری کبد چرب در کودکان چاق استفاده نمی‌شود. تصویربرداری MRI و MRS بالاترین دقت را برای تعیین مقدار چربی کبدی ارائه می‌کنند. اما به خاطر هزینه‌های بالا به ندرت استفاده شده‌اند. روش فیبرواسکن را برای ارزیابی فیروز استفاده می‌کنند (۱۳، ۲۲).

در یک مطالعه انجام شده، ۶۷ کودک و نوجوان مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی بررسی شدند. به روش الاستوگرافی درجه فیروز کبد نشان داده شد. اخیراً، فیتزپاتریک و همکاران نشان داده‌اند که الاستوگرافی گذرا یک ابزار قابل اعتماد در تشخیص مراحل مختلف فیروز کبد در کودکان است. تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی باید در ابتدا بر مبنای ویژگی‌های بالینی باشد. عوامل دیگرمانند بیماری کبد مزمن شامل هپاتیت C و B، بیماری ویلسون، نقص آلفا - آنتی تریپسین، هپاتیت اتوایمیون، فیروز سیستمیک و سمیت دارویی همواره در تشخیص افتراقی قرار داده شود. سوء مصرف الکل همواره باید مورد سوال واقع شود. در کودکان (کمتر از ۳ سال)، تشخیص دقیق عوامل متابولیک که باعث نفوذچربی در کبد می‌شوند باید بررسی شود (۱۳، ۲۲).

## ۱-۱-۸- پیشگیری و درمان

هدف از شناخت پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی، درمان به موقع و کاهش وقوع عوامل خطرزا است. پیشگیری و کنترل عوامل خطرزا نظیر زندگی ناسالم، چاقی، وزن تولد بالا و عدم تغذیه با شیرمادر می‌تواند امکان ابتلا به کبد چرب را کاهش دهد.

راهکار درمانی بر مبنای داروها وجود ندارد و اخیراً هیچ هدف گذاری درمانی گزارش نشده است. تغییر شیوه زندگی و درمان دارویی عمیقاً در جای دیگری بحث شده‌اند با این حال، چندین گروه بین المللی، بر مبنای پارامترهای موثر در ابتلا به کبد چرب، اخیراً آزمایش‌های بالینی جدیدی را آغاز کرده‌اند و روش‌های دارویی و غیردارویی را ترکیب کرده و یک طرح چند منظوره ابتکاری ارائه داده‌اند.

در حال حاضر مکمل‌های غذایی جالب نظیر پروبیوتیک‌ها و اسیدهای چرب اشباع نشده امگا ۳ با زنجیره بلند در بزرگسالان مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی پذیرفته شده‌اند. به طور جالب این مکمل‌های غذایی، اگر چه به عنوان مداخله‌های دارویی در نظر گرفته شده‌اند. غالباً جزو ترکیب‌های طبیعی موجود در غذاهای خاص (ماست، ماهی، روغن) هستند (۲۲).

در میان عوامل بیماری‌زا که به بیماری کبد چرب غیر الکلی منجر می‌شوند. اختلال روده‌ای و سیستم ایمنی بدن و کبد نقش محوری را ایفا می‌کنند. در واقع اکنون پذیرفته شده که مواد غذایی خاص نفوذپذیری روده به اندوتوکسین باکتریایی را افزایش داده و یک واکنش التهابی تحت مداخله ایمنی، سلول‌های واقع در کبد را فعال می‌کند که به فنوتیپ پروفیبروتیک منجر می‌شود. مطالعه اخیر در مورد مدل‌های حیوانی، نقش مهم ترمیم میکروفلور روده را در حفاظت از کبد در برابر چربی و پیشگیری از بیماری قلبی و عروقی نشان می‌دهد (۴۲).

همان‌طور که در مدل‌های حیوانی مداخله ژنتیک با دیس لیپیدی نشان داده شده است. التهاب روده‌ای درجه پایین می‌تواند استئاتوز کبد را به استئاتوهپاتیت تبدیل کند. انجام مداخله در باکتری‌های روده‌ای با استفاده از پروبیوتیک‌ها می‌تواند بروز گیرنده‌های هسته‌ای را تعدیل کرده و مقاومت به انسولین را در کبد و بافت‌های آدیپوز کاهش دهد و کبد را در برابر توسعه استئاتوهپاتیت حفاظت کند. هم‌اکنون آزمایش‌های کنترل شده دارونمای تصادفی در مورد استفاده از پروبیوتیک‌ها در بیماری کبد چرب غیر الکلی بر روی انسان‌ها در حال انجام است (۲۲).

علاوه بر مطالعات انجام شده در مدل‌های تجربی نشان داده شده است که اسیدهای چرب امگا ۳ با زنجیره طولانی، که به عنوان تنظیم کننده رونویسی ژن کبدی شناخته شده‌اند، می‌توانند استئاتوز کبدی را کاهش داده، حساسیت به انسولین را بهبود بخشند و نشانگرهای التهاب را کاهش دهند. اخیراً نویلی و همکاران نتایج حاصل از یک مطالعه کارآزمایی بالینی براساس استفاده از یک اسید چرب امگا ۳ را گزارش کردند (۴۲).

### ۱-۱-۹- درمان

داروی قطعی برای درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی که مورد تأیید FDA باشد، وجود ندارد. تمام داروهای پیشنهادی فقط در شرایط تحقیقاتی امتحان شده‌اند. به همین دلیل است که رویکرد درمان این بیماری بیشتر مدیریت است تا درمان. مدیریت بیماری هم با بهبود ریسک فاکتورهایی مثل چاقی، مقاومت به انسولین، سندروم متابولیک و دیس لیپیدمی امکان پذیر است (۴۳).

### ۱-۱-۱۰- درمان‌های غیردارویی

مطالعات متعدد بر روی بالغین و بچه‌ها نشان دهنده اثر تغذیه و ورزش در روند بیماری بوده است (۴۴) - (۴۶). در بین درمان‌های کنونی کاهش وزن و رسیدن به وزن ایده آل موثرترین درمان بیماری کبد

چرب می‌باشد. کاهش وزن سریع به خصوص پس از جراحی‌های انجام شده به منظور درمان چاقی سبب تشدید بیماری کبد چرب می‌شود (۴۷).

### ۱-۱-۱۱- مشاوره و آموزش بیماران

جهت رسیدن به وزن ایده آل و تنظیم سرعت کاهش وزن، مشاوره با متخصص تغذیه همراه با یک برنامه‌ریزی و پیگیری دقیق منطقی به نظر می‌رسد. چراکه رژیم‌های غیر علمی نه تنها موثر نبوده بلکه صدمات جبران ناپذیری در مبتلایان به کبد چرب ایجاد می‌کنند. استفاده از داروهای مختلف به منظور کاهش وزن در مجموع رضایت بخش نبوده و با عوارض همراه است. یکی از این داروها «Orlistat» می‌باشد که مهار کننده آنزیم هضم کننده چربی مترشح از لوزالمعده و معده بوده و از جذب چربی‌ها که منبع غنی تولید انرژی می‌باشند، جلوگیری می‌کند. از عوارض این دارو ایجاد نفخ می‌باشد که به علت تولید گاز ناشی از مصرف چربی‌های جذب نشده در روده توسط باکتری‌های روده است (۴۷).

### ۱-۱-۱۲- رژیم غذایی

جهت رسیدن به وزن ایده آل محدود کردن کالری دریافتی یا همان محدودیت کالری رژیم غذایی موثرترین روش می‌باشد. استفاده از رژیم کم کالری با توجه به میزان کاهش وزن و استفاده درست از ویتامین‌ها و پروتئین‌ها در رژیم‌های غذایی بسیار مفید بوده و تارسیدن به وزن ایده آل باید ادامه یابد. آنچه بیماران باید توجه داشته باشند این است که پس از رسیدن به وزن ایده آل باید با ورزش و رژیم غذایی مناسب، آن را حفظ کنند. چرا که در صورت عدم توجه و افزایش میزان دریافت کالری (پرخوری) مجدداً در معرض عوارض بیماری کبد چرب قرار خواهند گرفت (۴۲).

یکی از روش‌های بسیار مناسب ورزش است که عمدتاً از طریق کنترل اشتها سبب حفظ وزن ایده آل می‌شود. نقش ورزش در کاهش وزن کم اهمیت بوده و نقش اصلی آن در حفظ وزن ایده آل است. به نظر می‌رسد پس از رسیدن به وزن ایده آل با رژیم غذایی درست، ورزش می‌تواند وزن مناسب را حفظ نماید (۴۲).

جراحی با روش‌های متعدد فقط در بیماران مبتلا به چاقی کشنده که به درمان طبی پاسخ نمی‌دهند توصیه می‌شود. اعمال جراحی در بهترین شرایط نیز دارای عوارض بوده و به عنوان آخرین خط درمان چاقی و فقط در بعضی افراد قابل توصیه است (۴۷).

### ۱-۱-۱۳- موارد آنتی اکسیدان (Antioxidants)

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مواد «Antioxidants» مانند ویتامین E و C و «Betain» می‌توانند در انسان از پیشرفت بیماری کبد چرب جلوگیری کنند (۴۸، ۴۹). این مواد با کاهش اثر مواد «اکسیدان» که در روند بیماری در سلول کبدی تولید می‌شوند، اثر درمانی خود را ایفا می‌کنند. ایرانی خواه نیز در خصوص سیلیمارین این موضوع را در اطفال پیشتر به عنوان یک آنتی اکسیدانت بررسی نموده است (۵۰).

اثر درمانی ویتامین E که یک آنتی اکسیدان قوی و نسبتاً ارزان است در بیماری کبد چرب در بالغین و کودکان تأیید شده است (۲۶, ۴۸, ۴۹). در تمام این مطالعات ویتامین E تحمل شده و با بهبود میزان آنزیم‌های کبدی، یافته‌های سونوگرافیک و همچنین بافت شناسی کبد همراه بوده است. هم‌اکنون گروه بزرگی از مواد آنتی اکسیدان مانند «ان استیل سیستئین» (N acetyl cysteine) و «سوپراکسیددسموتاز» (Super oxide dismutase) در مراحل ابتدایی تحقیقاتی به منظور استفاده در کبد چرب نمونه‌های انسانی می‌باشند (۲۶).

### ۱-۱-۱۴- داروهای حساس کننده به انسولین

همان‌طور که پیشتر اشاره شده مقاومت به انسولین که اساس بیماری زایی در سندرم متابولیک است از فرآیندهای اصلی آسیب سلول کبدی در بیماری کبد چرب می باشد. به نظر می‌رسد با افزایش حساسیت به انسولین و از بین بردن مقاومت به آن با درمان‌های دارویی می توان به نتایج درمانی مطلوبی در بیماری کبد چرب رسید. در یک مطالعه که بر روی موش آزمایشگاهی چاق انجام شده، متفورمین (Metformin) توانسته است با کاهش مقاومت به انسولین سبب کاهش چربی در سلول کبدی شود (۵۱). اگرچه این مطالعات در انسان تاکنون به نتایج مطلوبی نرسیده است (۵۲). «تiazolidinediones» (Thiazolidinediones) از دیگر داروهای حساس کننده سلول کبدی به انسولین است. در مطالعه ای که بر روی پیوگلیتازون (Pioglitazone) انجام شده، مشاهده شده است که این داروها با کاهش مقاومت به انسولین سبب بهبود شاخص‌های آزمایشگاهی و بافت شناسی مبتلایان به کبد چرب شده اند (۵۳, ۵۴). البته گزارشات بسیار محدودی از عوارض کبدی این دسته داروها و به خصوص نسل اول این داروها مانند تروگلیتازون (Troglitazone) وجود دارد (۵۵).

### ۱-۱-۱۵- داروهای پایین آورنده چربی خون

داروی جم فیبروزیل (Gemfibrozil) که از داروهای پایین آورنده چربی خون می باشد سبب بهبود علائم آزمایشگاهی مبتلایان به کبد چرب شده است (۵۶). اگرچه در این مطالعه اثرات مفید بافت شناسی مشاهده نشد. استاتینها (Statins) از دیگر داروهای پائین آورنده چربی خون و به خصوص میزان کلسترول می باشند که آنان نیز سبب بهبود علائم آزمایشگاهی شده اند (۵۷). اورزوداکسی کولیک اسید (Ursodeoxy cholic) که یک محافظت کننده سلول‌های کبدی است در مطالعات اخیر چندان مفید نبوده است (۵۸). البته لازم به ذکر است داروهای اخیر کمتر در خردسالان و نوجوانان بررسی شده اند.

### ۱-۱-۱۶- پیوند کبد

در مبتلایانی که دیر مراجعه کرده‌اند و تحت درمان مناسب دارویی و پیگیری‌های دوره‌ای قرار نگرفته‌اند و میزان آسیب کبدی آنان به مرحله پیشرفته و غیر قابل برگشت کبد (سیروز) رسیده است، پیوند کبد به عنوان آخرین خط درمانی محسوب می‌شود. بیماری کبد چرب بعد از پیوند نیز می‌تواند در کبد پیوندی مجدداً ایجاد شود. مهمترین علل عود آن در کبد پیوندی وجود اجزای سندروم متابولیک به صورت افزایش چربی خون، مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت می‌باشد (۲۴).

### ۱-۱-۱۷- پیگیری و مراقبتهای دوره ای

پس از تشخیص بیماری کبد چرب اولین قدم درمانی رسیدن به وزن ایده آل و سپس حفظ آن با انجام فعالیت بدنی مرتب و مستمر است. در بیماران مبتلا به دیابت کنترل دقیق قند خون از اهمیت بالایی برخوردار است. در افراد با افزایش چربی خون، تنظیم آن با رژیم غذایی، ورزش و بالاخره درمان دارویی توصیه می‌شود.

در تمام بیماران مصرف آنتی اکسیدان‌های طبیعی مانند انواع میوه‌جات و یا ویتامین E و C تحت نظر پزشک موثر بوده و در آخر با شناخته شدن عوامل جدید دخیل در بیماری کبد چرب، درمان‌ها براساس کنترل این عوامل استوار خواهد بود.

در مبتلایان به کبد چرب خفیف، پیگیری دوره‌ای به صورت بررسی آنزیم‌های کبدی هر ۲ تا ۳ ماه یکبار توصیه می‌شود. در این موارد عموماً نیاز به نمونه برداری کبد نمی‌باشد، مگر اینکه بیمار از پزشک معالج بخواهد تاجهت بررسی دقیق میزان آسیب کبدی نمونه برداری از کبد انجام شود (۲۲).

در مبتلایان به کبد چرب متوسط تا شدید که سن بالاتر از ۵۰ سال داشته، چاق هستند، دیابت یا فشارخون دارند و نیز در کسانی که افزایش میزان «آسپاراتات آمینوترانسفراز» آنان از میزان «آلانی آمینوترا نسفراز» بیشتر است و یا میزان این ۲ آنزیم بیشتر از ۲ برابر حد طبیعی است به منظور شناسایی وسعت درگیری کبد نمونه برداری کبد توصیه شده ولی به نظر می‌رسد که بررسی آنزیم‌های کبدی با فواصل نزدیک‌تر یک تا ۲ ماه یکبار کافی باشد. اگرچه تا به حال در این زمینه دستورالعمل خاصی از سوی محققین این رشته ارائه نشده است (۲۲، ۲۴).

### ۱-۱-۱۸- پیشگیری

جهت پیشگیری از این بیماری حفظ وزن ایده آل و کنترل چربی و قند خون و نیز سایر اجزاء سندرم متابولیک توصیه می‌شود. در افراد در معرض خطر آزمایشات دوره‌ای خون جهت بررسی آنزیم‌های کبدی، چربی و قند توصیه می‌شود تا با تشخیص و درمان زودرس از پیشرفت بیماری جلوگیری شود (۲۲، ۲۴).



## ۱-۱-۱۹- عوارض

همان طور که قبلاً اشاره شد اکثر عوارض بیماری کبد چرب ناشی از اثرات سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین بر روی اعضاء حیاتی بدن مانند سیستم قلب و عروق و سیستم اعصاب می باشد. مهمترین علت مرگ و میر در این بیماری نیز ناشی از عوارض قلبی عروقی است.

در صورت کنترل عوارض قلبی و عروقی، سیر بیماری کبد به سوی ازمان ادامه پیدا کرده و تغییرات غیر قابل برگشت بافت کبد (سیروز) به وجود آمده، که در این مرحله درمان بسیار گران و مشکل خواهد بود. (پیوند کبد) حدود ۳۰ تا ۴۰٪ بیماران مبتلا به التهاب کبد در کبد چرب به سمت تغییرات غیر قابل برگشت فیروز کبدی و حدود ۱۰ تا ۱۵٪ به سمت مراحل پیشرفته تر آسیب کبدی که همان سیروز است منتهی می شوند.

چاقی، بیماری دیابت و سن بالا از عوامل بسیار مهم در پیشرفت بیماری کبد چرب به سمت سیروز می باشند. در مرحله ای که بیماری به سیروز رسیده باشد، علائمی نظیر خونریزی گوارشی، اغمای کبدی، تورم شکم ناشی از احتباس مایع و بدخیمی سلول کبدی دیده می شود.

یکی از عوارض نادر بیماری کبد چرب در مرحله سیروز ایجاد سرطان سلول کبدی می باشد. بدیهی است با کنترل بیماری و عدم ایجاد سیروز این عارضه قابل پیشگیری است. اگرچه مطالعات بیشتر در خصوص اینکه چه گروهی از مبتلایان به کبد چرب مستعد ابتلاء به سرطان سلول کبدی می باشند، ضروری به نظر می رسد. جهت شناسایی زودرس بدخیمی کبد در مبتلایان به سیروز ناشی از کبد چرب علاوه بر معاینات دوره ای، انجام سونوگرافی کبد و بررسی میزان یک شاخص سرطان کبدی به نام آلفا فیتو پروتئین ( $\alpha$ FP) توصیه می شود (۲۲، ۲۴).

## ۱-۲- بیان مسئله

کبد چرب غیر الکلی یکی از شایعترین بیماری های مزمن در بین کودکان است که عمدتاً پس از سن ۱۰ سالگی ایجاد می شود (۹، ۴۹). این بیماری که موارد تشخیص آن به طور فزاینده ای در حال افزایش است، با حضور چربی در دست کم ۵ درصد از هپاتوسیت ها شناخته می شود و معمولاً با چاقی، مقاومت به انسولین (دیابت)، تغذیه بد و یا دیس لیپیدمی همراه بوده (۱۶، ۵۹-۶۲) و خطر ابتلاء به بیماری های قلبی- عروقی و سیروز را تشدید می کند (۶۱، ۶۲).

در حال حاضر درمان ها بر روی کنترل مشکلات پزشکی و اختلالاتی که موجب ایجاد کبد چرب می شوند، تمرکز دارند. از جمله این درمان ها می توان به کنترل رژیم غذایی، ورزش و کاهش وزن اشاره کرد (۱۳، ۶۱، ۶۳، ۶۴). علاوه بر روش های درمانی فوق الذکر، برخی از داروها از جمله متفورمین و ویتامین E هم برای درمان کبد چرب غیر الکلی معرفی شده اند (۶۵-۶۸). داروهایی همچون متفورمین، مقاومت به انسولین را کاهش داده و موجب بهبود سطح آنزیم های کبدی می شوند (۶۷). بر اساس نتایج مطالعات مختلف صورت گرفته، درمان با متفورمین در بیماران مبتلا به کبد چرب موجب کاهش وزن،

کاهش سطح ترانس آمینازها، و بهبود نسج کبد از طریق کاهش استئاتوز و نکروز التهابی، بهبود حساسیت به انسولین و کاهش فیروز کبدی می‌شود (۶۸، ۶۹).

تiazolidinedione (Thiazolidinedione) هر چند متابولیسم گلوکز و چربی را در بافت‌های مقاوم به انسولین تحت تأثیر قرار داده و موجب کاهش محتوای چربی کبد می‌شوند، اما تأثیر کمی بر روی عوامل بیوشیمیایی و بافتی دارند (۷۰، ۷۱). لازم به ذکر است که مطالعات محدودی در خصوص تأثیر تجویز این گروه از داروها در کودکان مبتلا به کبد چرب صورت گرفته است.

یکی دیگر از ویژگی‌های بیماری کبد چرب بالا بودن سطح سرمی آمینوترانسفرازها است که به موجب آسیب سلول‌های کبدی می‌باشد (۷۲، ۷۳). آنتی اکسیدان‌ها اثر مواد شیمیایی اکسیدان را که در طی فرایند بیماری در سلول‌های کبد تولید می‌شوند، کاهش می‌دهند. ویتامین E به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی و ارزان که دارای تأثیر درمانی بر روی کبد چرب کودکان و بزرگسالان می‌باشد، مطرح شده است (۴۹، ۶۵، ۷۴).

همچنان اختلاف نظرهای بسیاری در خصوص تأثیر متفورمین و ویتامین E بر روی بیماری کبد چرب وجود دارد. برای نمونه، اگر چه تأثیر بهتر ویتامین E در مقایسه با دارونما در درمان استئوهپاتیت غیر الکلی بالغین غیر دیابتی گزارش شده است (۷۴)، اما از سوی دیگر عدم تفاوت بین تأثیر درمانی ویتامین E، متفورمین و دارونما در بیماری کبد چرب کودکان چاق گزارش شده است (۶۵).

با توجه به اطلاعات محدود و اختلاف نظرهای موجود در زمینه تأثیر درمانی متفورمین و ویتامین E و با در نظر گرفتن عوارض بالقوه بیماری کبد چرب در کودکان، این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر این دو دارو در مقایسه با دارونما در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب پایه‌ریزی شده است.

### ۳-۱- اهداف و فرضیات (Objectives & Hypothesis)

#### ۳-۱-۱- هدف اصلی طرح (General Objective)

بررسی تأثیر ویتامین E با متفورمین در بهبود کودکان چاق مبتلا به کبد چرب.

#### ۳-۱-۲- اهداف ویژه (Specific Objectives)

- مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین در کاهش شاخص توده بدنی (BMI) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب.
- مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین بر روی سطح انسولین ناشتا در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب.

- مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین بر روی سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارات آمینوترانسفراز (AST) در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب.

- مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین بر روی سطح کلسترول، تری گلیسرید، HDL، LDL

### ۱-۳-۳- فرضیات (Hypothesis)

- تأثیر ویتامین E و متفورمین در کاهش شاخص توده بدنی (BMI) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب معنی دار است.
- تأثیر ویتامین E و متفورمین بر روی سطح انسولین ناشتا در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب معنی دار است.
- تأثیر ویتامین E و متفورمین بر روی سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارات آمینوترانسفراز (AST) در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب معنی دار است.
- تأثیر ویتامین E و متفورمین بر روی سطح کلسترول، تری گلیسرید، HDL، LDL معنی دار است.

## فصل دوم

### زمینه و پیشینه تحقیق

## ۲-۱- مروری بر مطالعات انجام شده

ازتورک و همکارانش در سال ۲۰۱۴ اثر بخشی داروهای حساس کننده به انسولین در درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی را در قالب یک مطالعه مروری مورد بررسی قرار دادند. ایشان بیان نمودند که مطالعات بر روی داروی متفورمین بسیار انجام شده است ولی نتیجه قطعی از این مطالعات حاصل نشده است (۷۰).

در سال ۲۰۰۹ نادایی و همکارانش در مطالعه ای اثر بخشی داروی متفورمین را با تغییر سبک زندگی در نوجوانان مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی بررسی نمودند. در این مطالعه ۵۰ بیمار چند نژادی و دارای مقاومت به انسولین با متوسط سنی ۱۵ سال و شاخص توده بدنی متوسط ۳۹/۸ در دو گروه دریافت کنندگان رژیم غذایی به همراه ۱۷۰۰ میلی گرم متفورمین یا پلاسبو قرار دادند و طی ۶ ماه بیماران را پیگیری نمودند. شیوع بیماری کبد چرب غیر الکلی در این افراد ۷۴ درصد بود. ۲۳ درصد کبد چرب خفیف، ۳۱ درصد متوسط و ۴۶ درصد شدید داشتند. به طور کلی کبد چرب غیر الکلی در پسران و نژاد اسپانیایی شایع تر بود. همچنین افزایش ALT در بیماران با نژاد اسپانیایی شایع تر مشاهده شد. نوجوانانی که کبد چرب داشتند دارای مقاومت به انسولین بیشتر، تری گلیسرید بالاتر، HDL پایین تری بودند و همچنین AST و ALT بالاتری داشتند. طی ۶ ماه، ALT، انسولین ناشتا و GGT در همه افراد بهبود بسیار معناداری یافت. در موارد شیوع کبد چرب ( $P<0.04$ )، شدت ( $P<0.04$ ) و انسولین ناشتا ( $P<0.025$ ) گروه دریافت کننده متفورمین به طور معناداری بهبودی بهتری نسبت به گروه دریافت کننده دارونما داشتند. ایشان در نهایت چنین نتیجه گیری نمودند که استفاده از متفورمین در نوجوانان چاق مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی می تواند شدت و شیوع بیماری را به طور معناداری کاهش دهد و این موضوع جهت درمان این افراد می بایست مد نظر باشد (۶۷).

در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده که با هدف مقایسه متفورمین با ویتامین E یا رژیم تجویزی بر روی بیماران غیر دیابتی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی صورت گرفت، تعداد ۵۵ بیمار به مدت ۱۲ ماه تحت درمان با متفورمین با دوز ۲ گرم در روز قرار گرفتند. همچنین، در این مطالعه، بیماران گروه شاهد تحت درمان با ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد در روز (۲۸ بیمار) و یا رژیم تجویزی کاهنده وزن (۲۷ بیمار) قرار گرفتند. پیامدهای این مداخلات با بررسی سطح آنزیمهای کبدی، مقاومت به انسولین، پارامترهای سندروم متابولیک و با بررسیهای بافت شناسی مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس نتایج این مطالعه، اگر چه در پایان دوره درمانی، سطح آمینوترانسفرازها که با کاهش وزن بیماران همراه بود، در هر سه گروه بهبود یافته بود، اما میزان بهبود در گروه متفورمین به طور معناداری بیشتر بود؛ به طوری که سطح آمینوترانسفراز در ۵۶ درصد از نمونه های این گروه به حد طبیعی تقلیل یافته بود (نسبت شانس طبیعی شدن سطح آمینوترانسفراز در گروه متفورمین ۳/۱۱ برابر گروه شاهد بود). بر اساس نتایج آنالیز چند متغیری و پس از اصلاح سن، جنس، سطح پایه آمینوترانسفراز و تغییرات شاخص توده بدنی،

باز هم درمان با متفورمین تأثیر بیشتری در طبیعی کردن سطح آمینوترانسفراز داشت (نسبت شانس طبیعی شدن سطح آمینوترانسفراز در گروه متفورمین در مقایسه با گروه شاهد: ۵/۹۸). این اختلاف معنادار حتی پس از تفکیک و آنالیز جداگانه بیماران دو گروه شاهد نیز پابرجا بود. توزیع معیارهای مثبت سندروم متابولیک تنها در گروه متفورمین کاهش یافته بود ( $P=0/001$ ). نتایج بیوپسی کنترل صورت گرفته بر روی ۱۷ بیمار تحت درمان با متفورمین نشان دهنده کاهش معنادار سطح چربی کبد، التهاب نکروز دهنده و فیروز در این گروه از بیماران بود. هیچ موردی از عوارض جانبی در بیماران تحت درمان با متفورمین مشاهده نشد. نویسندگان این مقاله چنین نتیجه‌گیری کردند که درمان با متفورمین موثرتر از درمان با ویتامین E و یا رژیم درمانی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌باشد (۷۵). در یک کارآزمایی بالینی که با هدف مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین بر اساس نتایج سونوگرافی بر روی ۱۱۹ کودک (۶۲ دختر و ۵۷ پسر) چاق مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی با میانگین سن  $10 \pm 3/19$  سال صورت گرفت، بیماران به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم و به ترتیب تحت درمان با: متفورمین با دوز ۱ گرم روزانه (سن کمتر از ۱۲ سال)، متفورمین با دوز ۱/۵ گرم روزانه (سن بیشتر از ۱۲ سال)، ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد روزانه و ویتامین E با دوز ۴۰۰ واحد روزانه قرار گرفتند. سونوگرافی کبد دو بار با فاصله زمانی دو ماه انجام شد. هیچگونه اختلاف آماری معناداری بین توزیع جنسی و شاخص توده بدنی بیماران در گروه‌های چهارگانه وجود نداشت. نتایج سونوگرافی نشان دهنده نرمال بودن کبد در ۵۵/۴ درصد از بیماران بود که ۶۶/۶ درصد این موارد پس از گذشت دو ماه و ۳۳/۴ آن پس از گذشت چهار ماه از شروع درمان رخ داده بود. پس از گذشت دو ماه از شروع درمان، بیشترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد در روز (۴۸/۱ درصد) و کمترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با ویتامین E با دوز ۴۰۰ واحد در روز (۱۴/۳ درصد) مشاهده شد. اما پس از گذشت چهار ماه از شروع درمان، بیشترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با ویتامین E با دوز ۴۰۰ واحد در روز (۴۵/۸ درصد) و کمترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با متفورمین با دوز ۱ گرم در روز (۱۹ درصد) مشاهده شد. پژوهشگران در این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کردند که در روند بهبودی کودکان چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، ویتامین E تأثیرگذارتر از متفورمین می‌باشد (۷۶). در یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی کنترل شده با دارونما که با هدف مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین در درمان کودکان و بالغین مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی (اثبات شده با بیوپسی) در ۱۰ مرکز تحقیقات دانشگاهی در آمریکا بر روی ۱۷۳ بیمار ۱۷-۸ ساله صورت گرفت، به مدت ۹۶ هفته، ۵۸ بیمار تحت درمان با ۸۰۰ واحد ویتامین E، ۵۷ بیمار تحت درمان ۱ گرم متفورمین، و ۵۸ بیمار تحت درمان با دارونما قرار گرفتند. پیامدهای مورد ارزیابی در این مطالعه شامل کاهش پایدار سطح آلانین آمینوترانسفراز بود که به صورت کاهش ۵۰ درصد یا بیشتر از سطح پایه یا ۴۰ واحد در لیتر یا کمتر در زمان ویزیت در فواصل زمانی هر ۱۲ هفته یک بار از هفته ۴۸ تا ۹۶ درمان تعریف شد. دومین پیامد مورد ارزیابی در این مطالعه، بهبود در ویژگی‌های بافت شناختی بیماری کبد چرب غیر

الکلی و بهبود استئاتوهپاتیت غیر الکلی بود. یافته‌های این مطالعه نشان داد که کاهش پایدار در سطح ALT در هر دو گروه دریافت کننده ویتامین E و متفورمین مشابه گروه دریافت کننده دارونما بود. در پایان هفته ۹۶، میانگین تغییرات سطح ALT در مقایسه با مقادیر پایه، در هر سه گروه دریافت کننده دارونما، ویتامین E و متفورمین به ترتیب  $U/L -35/2$ ،  $U/L -48/3$  و  $U/L -41/7$  بود ( $P=0/40$ )؛ همچنین، میزان امتیاز فعالیت بیماری کبد چرب غیر الکلی در سه گروه فوق‌الذکر به ترتیب  $0/7$ ،  $1/8$  و  $1/1$  بود ( $P=0/25$ ). درصد کودکان مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی که در پایان هفته ۹۶ بهبود یافته بودند، در سه گروه دریافت کننده دارونما، ویتامین E و متفورمین به ترتیب ۲۸ درصد، ۵۸ درصد و ۴۱ درصد بود ( $P=0/23$ ). با توجه به این یافته‌ها، پژوهشگران از این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کردند که نه ویتامین E و نه متفورمین هیچ ارجحیتی بر دارونما در کاهش پایدار سطح ALT کودکان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ندارند (۶۵).

بر اساس یافته‌های یک مطالعه منتشر شده در خصوص مقایسه تأثیرات پیوگلیتازون با ویتامین E و دارونما که بر ۲۴۷ بیمار بالغ غیر دیابتی مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی صورت گرفته است، ۸۰ بیمار به مدت ۹۶ هفته تحت درمان با پیوگلیتازون با دوز روزانه ۳۰ میلی گرم، ۸۴ بیمار تحت درمان با ویتامین E با دوز روانه ۸۰۰ واحد و ۸۳ بیمار تحت درمان با دارونما قرار گرفتند. پیامد اولیه مورد ارزیابی در این مطالعه بهبود در ویژگی‌های بافتی استئاتوهپاتیت غیر الکلی بود که با استفاده از مجموعه‌ای از امتیازات استاندارد شده برای استئاتوز، التهاب لوبولی، تورم‌های هپاتوسلولار و فیبروز ارزیابی می‌شود. لازم به ذکر است که سطح معناداری در این مطالعه  $0/25$  در نظر گرفته شده بود. نتایج این مطالعه نشان داد که در مان با ویتامین E در مقایسه با دارونما، به طور معناداری با میزان بهبودی بیشتری در استئاتوهپاتیت غیر الکلی همراه است (۴۳ درصد در برابر ۱۹ درصد؛  $P=0/01$ )؛ اما میزان بهبودی مشاهده شده در گروه تحت درمان با پیوگلیتازون (۳۴ درصد) در مقایسه با دارونما معنادار نبود ( $P=0/04$ ). سطح سرمی آلانین و آسپاراتات آمینوترانسفراز در دو گروه تحت درمان با ویتامین E و پیوگلیتازون در مقایسه با دارونما به طور معناداری کاهش یافته بود. همچنین، هر دو دارو موجب کاهش معنادار سطح استئاتوز کبدی شده بودند. اما، امتیاز فیبروز کبدی در هیچ از این دو گروه بهبود معناداری پیدا نکرده بود. میزان افزایش وزن در بین بیماران دریافت کننده پیوگلیتازون در مقایسه با دو گروه دیگر بیشتر بود. میزان بروز عوارض جانبی نیز در هر سه گروه یکسان بود. پژوهشگران از این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کردند که در روند درمان استئاتوهپاتیت غیر الکلی بالغین غیر دیابتی، ویتامین E بر دارونما ارجح است. در زمینه پیامدهای اولیه مورد ارزیابی، پیوگلیتازون هیچ ارجحیتی بر دارونما ندارد، اما فواید معنادار پیوگلیتازون در مورد برخی از پیامدهای ثانویه مورد ارزیابی مشاهده شد (۷۴).

Ackam و همکاران در یک کارآزمایی بالینی به بررسی تأثیر متفورمین و ویتامین E در مقایسه با رژیم درمانی بر روی ۶۷ بیمار (۱۷-۹ سال) چاق مبتلا به استئاتوز کبدی پرداختند. در این مطالعه بیماران

به سه گروه تقسیم شده و به مدت ۶ ماه تحت درمان با دوز ۸۵۰ میلی گرم در روز متفورمین، یا ۴۰۰ واحد ویتامین E خوراکی به صورت روزانه و یا رژیم غذایی متناسب با هر فرد، ورزش و رفتار درمانی قرار گرفتند. پس از گذشت دوره درمانی ۶ ماهه، شاخص توده بدنی (BMI)، انسولین ناشتا و شاخص حساسیت به انسولین (HOMA) در هر سه گروه به طور معناداری کاهش یافته بود. به علاوه، وضعیت کنترل متابولیک و حساسیت به انسولین در گروه بیماران تحت درمان با متفورمین در مقایسه با دو گروه دیگر به طور معناداری بهتر بود. تفاوت معناداری بین سطح آدیپونکتین و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا بیماران سه گروه مشاهده نشد. این پژوهشگران چنین نتیجه‌گیری کردند در روند درمان بیماران چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، متفورمین بسیار مؤثرتر از توصیه‌های غذایی و درمان با ویتامین E در کاهش مقاومت به انسولین و همچنین بهبود شاخص‌های متابولیک نظیر سطح انسولین ناشتا و لیپید عمل می‌کند (۷۷).



# فصل سوم

## روش اجرای تحقیق

### ۳-۱- نوع پژوهش

کارآزمایی بالینی

### ۳-۲- جامعه پژوهش و روش نمونه گیری

جامعه مورد مطالعه ما متشکل از کلیه کودکان ۱۰ تا ۱۴ ساله چاق غیر دیابتی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود که در بازه زمانی مهر ۱۳۹۴ تا اسفند ۱۳۹۶ جهت اقدامات تشخیصی- درمانی به درمانگاه غدد بیمارستان قدس شهر قزوین و یا مطب استاد راهنمای طرح مراجعه کرده بودند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از: سن بین ۱۰ تا ۱۴ سال؛ شاخص توده بدنی بالای صدک ۹۵ درصد، ابتلاء به کبد چرب غیر الکلی. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بود از: شاخص توده بدنی زیر صدک ۹۵ درصد؛ سابقه مصرف الکل؛ ابتلاء به بیماری‌های ارثی مرتبط با چاقی مانند سندرم Prader Willi؛ چاقی پاتولوژیک مانند سندرم کوشینگویید، هایپوتیروئیدیسم، پسودوهاپیوپاراتیروئیدیسم؛ ابتلاء به بیماری‌های مزمن کلیوی و یا کبدی نظیر سیروز؛ ابتلاء به هیپاتیت ویروسی؛ عدم رضایت والدین برای شرکت در مطالعه. لازم به ذکر است که وجود هر یک از این معیارها به تنهایی نیز موجب خروج بیمار از مطالعه گردید.

### ۳-۳- ابزار و روش گردآوری اطلاعات

پس از تصویب پروپوزال طرح و فراهم شدن مقدمات اجرای آن، کلیه کودکان ۸ تا ۱۴ ساله چاق غیر دیابتی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی (اثبات شده با بیوپسی و یا سونوگرافی) که در بازه زمانی مورد مطالعه جهت اقدامات تشخیصی- درمانی به درمانگاه غدد بیمارستان قدس شهر قزوین و یا مطب استاد راهنمای طرح مراجعه کرده بودند، در صورت اخذ رضایت آگاهانه از والدین، وارد این مطالعه شدند و به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند و به مدت چهار ماه، تحت درمان با یکی از داروهای زیر قرار گرفتند:

بیماران گروه اول تحت درمان با متفورمین (محصول شرکت مرک آلمان) با دوز ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز

بیماران گروه دوم تحت درمان با کپسول ویتامین E (ساخت شرکت داروسازی ایران دارو) با دوز ۸۰۰ واحد یک بار در روز

بیماران گروه سوم تحت درمان با کپسول دارونما یک بار در روز قرار گرفتند.

لازم به ذکر است که به همه کودکان و والدین آنها توصیه‌های مشابهی در خصوص رعایت رژیم درمان و انجام ورزش شد. پیش از شروع درمان و در پایان ماه دوم و چهارم درمان، وزن، قد، سطح قند خون ناشتا، لیپید پروفایل، شاخص توده بدنی (BMI)، سطح انسولین ناشتا و سطح سرمی آلانین

آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) نمونه‌های مورد مطالعه اندازه‌گیری شد. همچنین، در طی دوره درمان، بروز هرگونه عارضه ناشی از مصرف داروهای فوق به دقت بررسی و ثبت گردید.

در پایان اطلاعات گرفته شده، برای اجرای طرح، پس از گردآوری و ورود به رایانه، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و با توجه به اهداف طرح، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

### ۳-۴- روش تجزیه و تحلیل داده ها

اطلاعات لازم برای اجرای این پژوهش با استفاده از یک چک لیست که شامل سؤالاتی در خصوص اطلاعات دموگرافیک، شرح حال بیمار، نتایج آزمایشات و معاینات بالینی صورت گرفته است، جمع‌آوری شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 22 و با کمک آزمون آماری ANOVA و آزمون تی جفت شده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

### ۳-۵- ملاحظات اخلاقی

هیچگونه اجباری برای شرکت بیماران در این پژوهش وجود نداشت. همچنین از کلیه والدین کودکان جهت شرکت در مطالعه رضایت آگاهانه و کتبی اخذ شد. کلیه اطلاعات مربوطه به بیماران نزد پژوهشگر محفوظ می‌باشد. کلیه هزینه‌های اجرای این طرح نیز بر عهده مجری طرح بوده است و بیماران هزینه را صرف این طرح استفاده ننمودند. داده‌ها به صورت کلی و در قالب میانگین و میانه گزارش شدند و در صورت نیاز به ارائه به فرد خاص بدون ذکر نام اقدام شد.

## فصل چہارم

### نتائج تحقیق

#### ۴-۱- یافته های دموگرافیکی پژوهش

در تحقیق حاضر تعداد ۱۲۰ کودک با کبد چرب در سه گروه ۴۰ نفره درمان با متفورمین، درمان با ویتامین E و شاهد مورد بررسی قرار گرفتند.

از نظر جنس، در گروه متفورمین ۵۲/۵ درصد پسر و ۴۷/۵ درصد دختر بودند. در گروه ویتامین E ۵۵ درصد پسر و ۴۵ درصد دختر و در گروه شاهد ۵۰ درصد پسر و ۵۰ درصد دختر بودند. توزیع جنس در بین سه گروه یکسان بوده و فاقد اختلاف معنی دار بود ( $P>0.05$ ).

جدول ۴-۱- توزیع فراوانی جنس بیماران در بین سه گروه مورد بررسی

گروه					
شاهد	ویتامین E	متفورمین			
۲۰	۲۲	۲۱	تعداد	پسر	جنس
۵۰	۵۵	۵۲/۵	درصد		
۲۰	۱۸	۱۹	تعداد	دختر	
۵۰	۴۵	۴۷/۵	درصد		
۴۰	۴۰	۴۰	تعداد	کل	
۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	درصد		
۰/۹۰۵			P. Value		

از نظر سن بیماران، میانگین سنی در گروه متفورمین  $11/8 \pm 1/62$  سال، در گروه ویتامین E  $12/2 \pm 1/7$  سال و در گروه شاهد  $12/3 \pm 1/5$  سال بودند. میانگین سنی در بین سه گروه یکسان بوده و فاقد اختلاف معنی دار بود ( $P>0.05$ ).

جدول ۴-۲- پارامترهای سنی (به سال) بیماران در سه گروه مورد بررسی

گروه	کمینه	بیشینه	میانگین	انحراف معیار	P. Value
متفورمین	۱۰	۱۴	۱۱/۸	۱/۶۲	۰/۳۶۶
ویتامین E	۱۰	۱۴	۱۲/۲	۱/۷	
شاهد	۱۰	۱۴	۱۲/۳	۱/۵	
کل	۱۰	۱۴	۱۲/۱	۱/۶	

میانگین وزن بیماران در گروه متفورمین  $63/8 \pm 15/5$  کیلوگرم، در گروه ویتامین E  $63/7 \pm 12/9$  کیلوگرم و در گروه شاهد  $65/7 \pm 20/7$  کیلوگرم بود. میانگین وزن در بین سه گروه یکسان بوده و فاقد اختلاف معنی دار بود ( $P > 0.05$ ).

جدول ۳-۴- پارامترهای وزن (به کیلو گرم) بیماران در سه گروه مورد بررسی

گروه	کمینه	بیشینه	میانگین	انحراف معیار	P. Value
متفورمین	۴۰	۱۱۷/۵	۶۳/۸	۱۵/۵	۰/۸۲۵
ویتامین E	۳۸	۹۰	۶۳/۷	۱۲/۹	
شاهد	۳۴	۱۱۵/۵	۶۵/۷	۲۰/۷	
کل	۳۴	۱۱۷/۵	۶۴/۴	۱۶/۵	

میانگین قد بیماران در گروه متفورمین  $147/4 \pm 9/8$  سانتی متر، در گروه ویتامین E  $149/7 \pm 10/9$  سانتی متر و در گروه شاهد  $149/4 \pm 11/2$  سانتی متر بود. میانگین قد بیماران در بین سه گروه یکسان بوده و فاقد اختلاف معنی دار بود ( $P > 0.05$ ).

جدول ۴-۴- پارامترهای قد (به سانتی متر) بیماران در سه گروه مورد بررسی

گروه	کمینه	بیشینه	میانگین	انحراف معیار	P. Value
متفورمین	۱۲۳/۵	۱۶۸/۵	۱۴۷/۴	۹/۸	۰/۵۸۱
ویتامین E	۱۳۳/۳	۱۷۵/۵	۱۴۹/۷	۱۰/۹	
شاهد	۱۲۹/۵	۱۷۱/۳	۱۴۹/۴	۱۱/۲	
کل	۱۲۳/۵	۱۷۵/۵	۱۴۸/۸	۱۰/۶	

میانگین شاخص توده بدنی بیماران در گروه متفورمین  $28/9 \pm 4/4$  kg/m<sup>2</sup>، در گروه ویتامین E  $28/5 \pm 3/4$  kg/m<sup>2</sup> و در گروه شاهد  $29 \pm 5/4$  kg/m<sup>2</sup> بود. میانگین شاخص توده بدنی بیماران در بین سه گروه یکسان بوده و فاقد اختلاف معنی دار بود ( $P > 0.05$ ).

جدول ۴-۵- پارامترهای شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مجذور قد به متر،  $\text{kg/m}^2$ ) بیماران در سه گروه مورد بررسی

گروه	کمینه	بیشینه	میانگین	انحراف معیار	P. Value
متفورمین	۲۰/۷۵	۴۱/۴	۲۸/۹	۴/۴	۰/۸۸۱
ویتامین E	۲۱/۳۹	۳۵/۶	۲۸/۵	۳/۴	
شاهد	۱۹/۹	۴۴/۷	۲۹	۵/۴	
کل	۱۹/۹	۴۴/۷	۲۸/۸	۴/۴۳	

میانگین قند خون ناشتای بیماران در گروه متفورمین  $91/9 \pm 15/5$  میلی گرم در دسی لیتر، در گروه ویتامین E  $88/7 \pm 7/2$  میلی گرم در دسی لیتر و در گروه شاهد  $89/7 \pm 7/5$  میلی گرم در دسی لیتر بود. میانگین قند خون ناشتای بیماران در بین سه گروه یکسان بوده و فاقد اختلاف معنی دار بود ( $P > 0.05$ ).

جدول ۴-۶- پارامترهای قند خون ناشتا (به میلی گرم در دسی لیتر) بیماران در سه گروه مورد بررسی

گروه	کمینه	بیشینه	میانگین	انحراف معیار	P. Value
متفورمین	۷۵	۱۷۸	۹۱/۹	۱۵/۵	۰/۳۷۷
ویتامین E	۷۵	۱۰۵	۸۸/۷	۷/۲	
شاهد	۷۴	۱۱۰	۸۹/۷	۷/۵	
کل	۷۴	۱۷۸	۹۰/۱	۱۰/۸	

میانگین فشار خون سیستولیک بیماران در گروه متفورمین  $113/03 \pm 12/4$  میلی متر جیوه، در گروه ویتامین E  $111/25 \pm 10/9$  میلی متر جیوه و در گروه شاهد  $107/3 \pm 14/1$  میلی متر جیوه بود. میانگین فشار خون سیستولیک بیماران در بین سه گروه یکسان بوده و فاقد اختلاف معنی دار بود ( $P > 0.05$ ).

جدول ۴-۷- پارامترهای فشار خون سیستولیک (به میلی متر جیوه) بیماران در سه گروه مورد بررسی

گروه	کمینه	بیشینه	میانگین	انحراف معیار	P. Value
متفورمین	۹۰	۱۳۹	۱۱۳/۰۳	۱۲/۴	۰/۱۱۷
ویتامین E	۹۰	۱۳۰	۱۱۱/۲۵	۱۰/۹	
شاهد	۹۰	۱۴۰	۱۰۷/۳	۱۴/۱	
کل	۹۰	۱۴۰	۱۱۰/۵	۱۲/۶	

میانگین فشار خون دیاستولیک بیماران در گروه متفورمین  $73/9 \pm 6/5$  میلی متر جیوه، در گروه ویتامین E  $73/15 \pm 7/6$  میلی متر جیوه و در گروه شاهد  $70/9 \pm 6/7$  میلی متر جیوه بود. میانگین فشار خون دیاستولیک بیماران در بین سه گروه یکسان بوده و فاقد اختلاف معنی دار بود ( $P > 0.05$ ).

جدول ۴-۸- پارامترهای فشار خون دیاستولیک (به میلی متر جیوه) بیماران در سه گروه مورد بررسی

گروه	کمینه	بیشینه	میانگین	انحراف معیار	P. Value
متفورمین	۶۵	۹۰	۷۳/۹	۶/۵	۰/۱۲۶
ویتامین E	۶۰	۹۶	۷۳/۱۵	۷/۶	
شاهد	۶۰	۹۵	۷۰/۹	۶/۷	
کل	۶۰	۹۶	۷۲/۶	۶/۹	

## ۴-۲- یافته های مداخله ای پژوهش

### ۴-۲-۱- تأثیر گروه های آزمایشی بر قد، وزن و شاخص توده بدنی

در گروه متفورمین، وزن بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش داشته که این کاهش معنی دار نبود ( $P > 0.05$ ). در گروه ویتامین E، وزن بیماران در مقایسه با قبل از مداخله افزایش داشته که این افزایش معنی دار نبود ( $P > 0.05$ ). در گروه شاهد وزن بیماران در مقایسه با قبل از مداخله افزایش معنی داری داشت ( $P < 0.05$ ).



جدول ۴-۹- اثر مداخله درمانی بر وزن کودکان با کبد چرب

گروه	وزن قبل از مداخله (kg)	وزن بعد از مداخله (kg)	اختلاف	T	P. Value
متفورمین	۶۳/۸	۶۳/۷	۰/۱	۰/۱۸۴	۰/۸۵۵
ویتامین E	۶۳/۷	۶۳/۹	۰/۲	۰/۴۳۳	۰/۶۶۸
شاهد	۶۵/۷	۶۷/۵	۱/۸	۲/۳	۰/۰۲۷

در هر سه گروه آزمایشی قد بیماران در مقایسه با قبل از مداخله افزایش معنی داری داشت ( $P < 0.05$ ).

جدول ۴-۱۰- اثر مداخله درمانی بر قد کودکان با کبد چرب

گروه	قد قبل از مداخله (cm)	قد بعد از مداخله (cm)	اختلاف	T	P. Value
متفورمین	۱۴۷/۵	۱۴۹/۲	۱/۷	۷/۰۷	۰/۰۰۱
ویتامین E	۱۴۹/۷	۱۵۱/۵	۱/۸	۶/۳۵	۰/۰۰۱
شاهد	۱۴۹/۴	۱۵۱/۳	۱/۹	۳/۵۱	۰/۰۰۱

در هر دو گروه آزمایشی متفورمین و ویتامین E، شاخص توده بدنی بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش معنی داری داشت ( $P < 0.05$ ). در گروه آزمایشی شاهد، شاخص توده بدنی بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش داشت که این کاهش معنی داری نبود ( $P > 0.05$ ).

جدول ۴-۱۱- اثر مداخله درمانی بر شاخص توده بدنی کودکان با کبد چرب

گروه	BMI قبل از مداخله ( $\text{kg/m}^2$ )	BMI بعد از مداخله ( $\text{kg/m}^2$ )	اختلاف	T	P. Value
متفورمین	۲۸/۹	۲۸/۱	۰/۸	۲/۸۳	۰/۰۰۷
ویتامین E	۲۸/۵	۲۷/۸	۰/۷	۳/۰۱	۰/۰۰۵
شاهد	۲۹	۲۸/۸	۰/۲	۰/۷۱۷	۰/۴۷۸

#### ۴-۲-۲- تأثیر گروه های آزمایش بر انسولین خون ناشتا

در هر دو گروه آزمایشی متفورمین و ویتامین E، انسولین خون ناشتای بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش معنی داری داشت ( $P < 0.05$ ). در گروه آزمایشی شاهد، انسولین خون ناشتای بیماران در مقایسه با قبل از مداخله افزایش داشت که این افزایش معنی داری نبود ( $P > 0.05$ ).

جدول ۴-۱۲- اثر مداخله درمانی بر انسولین خون ناشتا کودکان با کبد چرب

گروه	انسولین خون ناشتا قبل از مداخله (mmol/L)	انسولین خون ناشتا بعد از مداخله (mmol/L)	اختلاف	T	P. Value
متفورمین	۲۵/۸	۱۷/۹	۷/۹	۳/۱۸	۰/۰۰۳
ویتامین E	۱۸/۵	۱۴/۵	۴	۳/۳۸	۰/۰۰۲
شاهد	۱۸/۵	۱۹/۱	۰/۶	۰/۱۷۲	۰/۸۶۴

#### ۴-۲-۳- تأثیر گروه های آزمایش بر آنزیم های کبدی

در هر سه گروه آزمایشی میزان آلانین آمینو ترانسفراز بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش نشان داد ولی این کاهش معنی داری نبود ( $P > 0.05$ ).

جدول ۴-۱۳- اثر مداخله درمانی بر آلانین آمینو ترانسفراز کودکان با کبد چرب

گروه	ALT قبل از مداخله (واحد بر لیتر)	ALT بعد از مداخله (واحد بر لیتر)	اختلاف	T	P. Value
متفورمین	۲۶/۳	۲۴/۶	۱/۷	۰/۹۵۸	۰/۳۴۴
ویتامین E	۲۶/۸	۲۳/۹	۱/۰۹۳	۲/۹	۰/۲۸۱
شاهد	۲۸/۳	۲۷/۳	۱	۰/۵۰۳	۰/۶۱۸

در دو گروه آزمایشی متفورمین و ویتامین E، میزان آسپارتات آمینو ترانسفراز بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش نشان داد ولی این کاهش معنی داری نبود ( $P > 0.05$ ). در گروه شاهد میزان آسپارتات آمینو ترانسفراز بیماران در مقایسه با قبل از مداخله افزایش نشان داد ولی این افزایش معنی داری نبود ( $P > 0.05$ ).

جدول ۴-۱۴- اثر مداخله درمانی بر آسپاراتات آمینو ترانسفراز کودکان با کبد چرب

گروه	AST قبل از مداخله (واحد بر لیتر)	AST بعد از مداخله (واحد بر لیتر)	اختلاف	T	P. Value
متفورمین	۲۳/۹	۲۳/۳	۰/۶	۰/۵۸۶	۰/۵۶۱
ویتامین E	۲۵	۲۳/۷	۱/۳	۰/۶۳۶	۰/۵۲۹
شاهد	۲۴/۵	۲۴/۹	۰/۴	۰/۴۲۰	۰/۶۷۷

#### ۴-۲-۴- تأثیر گروه های آزمایش بر الگوی چربی های خون

در دو گروه آزمایشی متفورمین و ویتامین E، میزان لیپوپروتئین با چگالی پایین بیماران در مقایسه با قبل از مداخله افزایش نشان داد ولی این افزایش معنی داری نبود ( $P>0.05$ ). در گروه شاهد میزان لیپوپروتئین با چگالی پایین بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش معنی داری داشت ( $P<0.05$ ).

جدول ۴-۱۵- اثر مداخله درمانی بر لیپوپروتئین با چگالی پایین خون در کودکان با کبد چرب

گروه	LDL قبل از مداخله (mg/dL)	LDL بعد از مداخله (mg/dL)	اختلاف	T	P. Value
متفورمین	۹۱/۵	۹۲/۴	۰/۹	۰/۲۹۸	۰/۷۶۷
ویتامین E	۹۳/۴	۹۳/۷	۰/۳	۰/۲۶۶	۰/۷۹۲
شاهد	۹۹/۴	۹۴/۷	۴/۷	۲/۰۸	۰/۰۴۴

در هر سه گروه آزمایشی تغییرات لیپوپروتئین با چگالی بالای خون بیماران در مقایسه با قبل از مداخله معنی دار نبود ( $P>0.05$ ).

جدول ۴-۱۶- اثر مداخله درمانی بر لیپوپروتئین با چگالی بالای خون در کودکان با کبد چرب

گروه	HDL قبل از مداخله (mg/dL)	HDL بعد از مداخله (mg/dL)	اختلاف	T	P. Value
متفورمین	۴۲/۱	۴۳/۱	۱	۰/۸۹۸	۰/۳۷۵
ویتامین E	۴۱/۴	۴۱/۶	۰/۲	۰/۱۳۴	۰/۸۹۴
شاهد	۴۳/۵	۴۶/۹	۳/۴	۱/۰۳۱	۰/۳۰۹

در هر سه گروه آزمایشی تغییرات تری گلیسرید خون بیماران در مقایسه با قبل از مداخله معنی‌دار نبود ( $P>0.05$ ). با این وجود در گروه متفورمین میزان تری گلیسرید خون بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش داشته است ( $P>0.05$ ).

**جدول ۴-۱۷- اثر مداخله درمانی بر تری گلیسرید خون کودکان با کبد چرب**

گروه	TG قبل از مداخله (mg/dL)	TG بعد از مداخله (mg/dL)	اختلاف	T	P. Value
متفورمین	۱۳۷/۹	۱۳۲/۹	۵	۰/۶۳۵	۰/۵۲۹
ویتامین E	۱۴۴/۸	۱۴۵/۵	۰/۷	۰/۰۹	۰/۹۲۹
شاهد	۱۳۳/۱	۱۳۸/۸	۵/۷	۰/۹۲۲	۰/۳۶۲

در هر سه گروه آزمایشی تغییرات کلسترول خون بیماران در مقایسه با قبل از مداخله معنی‌دار نبود ( $P>0.05$ ). با این وجود در گروه متفورمین میزان کلسترول خون بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش داشته است ( $P>0.05$ ).

**جدول ۴-۱۸- اثر مداخله درمانی بر کلسترول خون کودکان با کبد چرب**

گروه	Chol قبل از مداخله (mg/dL)	Chol بعد از مداخله (mg/dL)	اختلاف	T	P. Value
متفورمین	۱۶۰/۲	۱۵۷/۴	۲/۸	۱/۰۰۵	۰/۳۲۱
ویتامین E	۱۵۵/۴	۱۵۵/۸	۰/۴	۰/۱۲۵	۰/۹۰۱
شاهد	۱۵۹/۲	۱۶۱/۳	۲/۱	۰/۳۵۳	۰/۷۲۶

#### ۴-۲-۵- تأثیر گروه‌های آزمایش بر گرید کبد چرب

در دو گروه آزمایشی متفورمین و ویتامین E، میزان گرید کبد چرب بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش معنی‌داری نشان داد ( $P<0.05$ ). در گروه شاهد تغییرات گرید کبد چرب بیماران در مقایسه با قبل از مداخله معنی‌داری نبود ( $P>0.05$ ).

جدول ۴-۱۹- اثر مداخله درمانی بر گرید کبد چرب کودکان

گروه	گرید قبل از مداخله	گرید بعد از مداخله	اختلاف	T	P. Value
متفورمین	۱/۱۵	۰/۸۵	۰/۳	۳/۶۷	۰/۰۰۱
ویتامین E	۱/۱۳	۰/۸۵	۰/۲۸	۳/۸۴	۰/۰۰۱
شاهد	۱/۰۵	۱/۰۳	۰/۰۲	۰/۵۷۲	۰/۵۷

## فصل پنجم

### بحث و نتیجه گیری

## ۵-۱-بحث

هدف نهایی در این تحقیق این بود که نقش ویتامین E و متفورمین در بهبود کودکان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی تعیین گردد. در تحقیق حاضر توزیع کودکان با کبد چرب در سه گروه مداخله با متفورمین، مداخله با ویتامین E و شاهد به طور تصادفی طوری صورت گرفته بود که سه گروه از نظر توزیع جنس، سن، اندازه دور کمر، وزن، اندازه دور گردن، اندازه دور باسن، قد، شاخص توده بدنی، قد والدین کودکان، قند خون ناشتا و فشار خون کودکان با کبد چرب فاقد اختلاف معنی دار بوده، لذا اثر متغیرهای مخدوش گر (Covariate) به حداقل خود رسید که بنابر این نتایج بدست آمده از آزمایش از صحت و اطمینان بالایی برخوردار بود.

در تحقیق حاضر اثر مداخله با متفورمین و ویتامین E بر وزن کودکان معنی دار نبوده ( $P>0.05$ ) ولی بر کاهش شاخص توده بدنی اثر معنی داری داشت. میزان کاهش شاخص توده بدنی در گروه متفورمین بیشتر از گروه مداخله با ویتامین E بود. Bugianesi و همکاران در مقایسه متفورمین با ویتامین E یا رژیم تجویزی بر روی بیماران غیر دیابتی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی گزارش نمودند که در پایان دوره درمانی، کاهش وزن بیماران در گروه متفورمین به طور معناداری بیشتر بود (۷۵) که با نتیجه تحقیق حاضر همسو نبود. در تحقیق Ackam و همکاران در بررسی تأثیر متفورمین و ویتامین E در مقایسه با رژیم درمانی بر روی بیماران (۹-۱۷ سال) چاق مبتلا به استئاتوز کبدی نشان دادند که شاخص توده بدنی در هر سه گروه به طور معناداری کاهش یافته بود که با تحقیق حاضر همسو بود (۷۷). لذا به نظر می‌رسد که تجویز متفورمین در بیماران با شاخص توده بدنی زیاد ممکن است گزینه بهتری نسبت به ویتامین E تلقی گردد.

در تحقیق حاضر در هر دو گروه آزمایشی متفورمین و ویتامین E، انسولین خون ناشتای بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش معنی داری داشت ( $P<0.05$ )، ولی در گروه آزمایشی شاهد، انسولین خون ناشتای بیماران در مقایسه با قبل از مداخله افزایش غیرمعنی داری داشت ( $P>0.05$ ). میزان کاهش انسولین خون ناشتا در گروه متفورمین به مراتب بیشتر از گروه ویتامین E بود. Nadeau و همکاران در بررسی اثر بخشی داروی متفورمین و تغییر سبک زندگی در نوجوانان مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی گزارش نمودند که طی ۶ ماه از مداخله با متفورمین، انسولین ناشتا در همه افراد بهبود بسیار معناداری یافت (۶۷) در با نتیجه تحقیق حاضر همسو بود. نتیجه تحقیق Ackam و همکاران همسو با نتیجه تحقیق حاضر بود. آنها در بررسی تأثیر متفورمین و ویتامین E در مقایسه با رژیم درمانی بر روی بیمار ران ۹-۱۷ ساله چاق مبتلا به استئاتوز کبدی، نشان دادند که انسولین ناشتا و شاخص حساسیت به انسولین (HOMA) در هر سه گروه به طور معناداری کاهش یافت (۷۷). در واقع می‌توان بیان نمود که در روند درمان بیماران چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، متفورمین بسیار مؤثرتر از درمان با ویتامین E در کاهش مقاومت به انسولین و همچنین بهبود شاخص‌های متابولیک نظیر سطح انسولین ناشتا عمل می‌کند.

در تحقیق حاضر در هر سه گروه آزمایشی میزان آنزیم‌های کبدی ALT و AST بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش نشان داد ولی این کاهش معنی داری نبود ( $P>0.05$ ). همچنین مداخله با متفورمین و ویتامین E بر میزان تری‌گلیسرید، کلسترول خون، LDL و HDL خون کودکان با کبد چرب، اثر معنی دار نداشت ( $P>0.05$ ). در تحقیق Nadeau و همکاران (۶۷) در اثر درمان با متفورمین موجب کاهش معنی دار ALT گردید که از این نظر با تحقیق حاضر همسو نبود ولی در سایر آنزیم‌های کبدی و نیم‌رخ چربی‌های کبدی با نتیجه تحقیق حاضر همسو بود. نتیجه تحقیق Bugianesi و همکاران (۷۵) در مقایسه متفورمین با ویتامین E یا رژیم تجویزی بر روی بیماران غیر دیابتی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی نشان داد که سطح آمینوترانسفرازها در هر سه گروه بهبود یافته بود، که میزان بهبود در گروه متفورمین به طور معناداری بیشتر بود که با تحقیق حاضر همسو نبود. نتیجه تحقیق Lavine و همکاران (۶۵) در مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین در درمان کودکان و بالغین مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی (اثبات شده با بیوپسی)، همسو با نتیجه تحقیق حاضر بود. آنها گزارش نمودند که کاهش پایدار در سطح ALT در هر دو گروه دریافت کننده ویتامین E و متفورمین مشابه گروه دریافت کننده دارونما بود. با توجه به این یافته‌ها، پژوهشگران از این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کردند که نه ویتامین E و نه متفورمین هیچ ارجحیتی بر دارونما در کاهش پایدار سطح ALT کودکان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ندارند. Sanyal و همکاران (۷۴) در بررسی اثرات پیوگلیتازون، ویتامین E و دارونما که بر بیماران بالغ غیر دیابتی مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی گزارش نمودند که سطح سرمی آلانین و آسپاراتات آمینوترانسفراز در دو گروه تحت درمان با ویتامین E و پیوگلیتازون در مقایسه با دارونما به طور معناداری کاهش یافته بود که با نتیجه تحقیق حاضر همسو نبود. عوامل متعددی می‌تواند در تفاوت نتایج بدست آمده در مطالعات مختلف مؤثر باشد که از آن جمله می‌توان به نوع رژیم غذایی افراد مورد مطالعه، تعداد نمونه مورد بررسی، دوز داروی مصرفی و مدت زمان مداخله، شدت و گرید بیماران قبل از شروع درمان اشاره نمود.

در تحقیق حاضر مداخله با متفورمین و ویتامین E میزان گرید کبد چرب بیماران در مقایسه با قبل از مداخله کاهش معنی داری نشان داد ( $P<0.05$ )، ولی در گروه شاهد تغییرات گرید کبد چرب بیماران در مقایسه با قبل از مداخله معنی داری نبود ( $P>0.05$ ). Shiasi Arani و همکاران (۷۶) در مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین بر اساس نتایج سونوگرافی بر روی کودکان چاق مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی گزارش نمودند که مدت زمان حداقل چهار ماه درمان با ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد در روز و متفورمین باعث بهبود وضعیت کبدی کودکان و نرمال شدن آن گردید. با توجه به اینکه در بررسی مطالعات انجام شده، کمتر به بهبود گرید کبد اشاره شده بود، لذا بررسی تأثیر متفورمین و ویتامین E بر گرید کبد چرب نیاز به تحقیق بیشتری دارد.

نتایج مطالعات جدید حاکی از آن است که اتیولوژی و پاتوژنز این بیماری دقیقاً مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد که مقاومت به انسولین و اختلال در متابولیسم لیپیدها نقش کلیدی در افزایش میزان چربی



سلولهای کبدی داشته و پیشرفت آن به سمت سیروز به اثبات رسیده است. بالا رفتن سطوح آمینوترانسفرازهای سرم در ۹۰ درصد موارد نشانه عمومی بیماری محسوب می شود. عقاید متفاوتی در مورد توصیه به انجام درمان های اختصاصی وجود دارد. بنابراین درمان این بیماری بیشتر بر روی برطرف کردن علل زمینه ای مانند چاقی، کنترل دیابت و مقاومت به انسولین معطوف می باشد و اکثر محققان ترکیبی از رژیم غذایی مناسب و فعالیت بدنی را برای پیشگیری و درمان این بیماری پیشنهاد کرده اند. مقاومت به انسولین یکی از عوامل مهم در بروز این بیماری می باشد و به نظر می رسد که با افزایش حساسیت به انسولین و از بین بردن مقاومت به آن با درمانهای دارویی می توان به نتایج مطلوبی در درمان رسید.

## ۵-۲- محدودیت های پژوهش

عدم همکاری بعضی از بیماران و اولیای ایشان

عدم مراجعه به موقع به آزمایشگاه

## ۵-۳- نتیجه گیری کلی

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که اثر متفورمین و ویتامین E کودکان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی باعث کاهش معنی دار شاخص توده بدنی، انسولین خون ناشتا و گرید کبد چرب شده ولی بر آنزیمهای کبدی (ALT و AST)، میزان تری گلیسرید، کلسترول خون، LDL و HDL اثر معنی داری نداشت. چنین به نظر می رسد که متفورمین و ویتامین E در کاهش شاخص توده بدنی که یکی از عوامل ریسک در کبد چرب به حساب می آید، انسولین خون ناشتا و گرید کبد چرب مؤثر باشد.

## ۵-۴- پیشنهادها

پیشنهاد می گردد دوزهای مختلف متفورمین و ویتامین E در درمان کبد چرب کودکان به طور جداگانه و ترکیبی مورد بررسی قرار گیرد.

پیشنهاد می گردد مدت زمان مداخله با متفورمین و ویتامین E در درمان کبد چرب کودکان مورد بررسی قرار گیرد.

پیشنهاد می گردد اثر متقابل متفورمین و ویتامین E با رژیمهای غذایی مختلف در درمان کبد چرب کودکان مورد بررسی قرار گیرد.

## منابع و مأخذ

1. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011 Jun;9(6):524-30.e1; quiz e60.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic proceedings*. 1980 Jul;55(7):434-8.
3. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005 Jun;41(6):1313-21.
4. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000 Oct;32(4 Pt 1):689-92.
5. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars in liver disease*. 2001;21(1):17-26.
6. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006 Oct;44(4):865-73.
7. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):11-25.
8. Low S, Chin MC, Deurenberg-Yap M. Review on epidemic of obesity. *Ann Acad Med Singapore*. 2009 Jan;38(1):57-9.
9. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the

ESPGHAN Hepatology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 May;54(5):700-13.

10. Cheung CR, Kelly DA. Non-alcoholic fatty liver disease in children. BMJ. 2011 Jul 18;343:d4460.

11. Denzer C. [Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013 Apr;56(4):517-27.

12. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2012 Dec;10(12):1342-59.e2.

13. Janczyk W, Socha P. Non-alcoholic fatty liver disease in children. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 Jun;36(3):297-300.

14. Chaturvedi K, Vohra P. Non-alcoholic fatty liver disease in children. Indian Pediatr. 2012 Sep;49(9):757-8.

15. Tominaga K, Fujimoto E, Suzuki K, Hayashi M, Ichikawa M, Inaba Y. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. Environ Health Prev Med. 2009 Mar;14(2):142-9.

16. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics. 2006 Oct;118(4):1388-93.

17. Huang SC, Yang YJ. Serum retinol-binding protein 4 is independently associated with pediatric NAFLD and fasting triglyceride level. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Feb;56(2):145-50.

18. Wiegand S, Keller K, Röbl M, L'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, et al. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:1468-74.
19. Arani KS, Haghshenas M, Talari HR, Akbari H, Hami K, Ardekani AT, et al. Prevalence of Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents Who Referred to Pediatric Clinic of Kashan University of Medical Sciences, Iran (2012-2013). *J Babol Univ Med Sci*. 2013;15(5):77-83.
20. Alavian SM, Mohammad-Alizadeh AH, Esna-Ashari F, Ardalan G, Hajarizadeh B. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-aged children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int*. 2009 Feb;29(2):159-63.
21. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Aug;21(4):529-35.
22. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr*. 2013 Mar 25;13:40.
23. Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinaro E, Russell M, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004 Mar;39(3):754-63.
24. Kasper DL. *Harrison's gastroenterology and hepatology*. Third edition. ed. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2017.
25. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, Bedogni G. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2009 May 01;7:21.
26. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001 Oct;15(10):1667-72.

27. Karpitskaya Y, Novak CB, Mackinnon SE. Prevalence of smoking, obesity, diabetes mellitus, and thyroid disease in patients with carpal tunnel syndrome. *Annals of plastic surgery*. 2002 Mar;48(3):269-73.
28. Lu LP, Wan YP, Xun PC, Zhou KJ, Chen C, Cheng SY, et al. Serum bile acid level and fatty acid composition in Chinese children with non-alcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis*. 2017 Aug;18(8):461-71.
29. Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E, Werpachowska I, Tobolczyk J, Kaczmarek M. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci*. 2009;54(2):177-82.
30. Lebensztejn DM, Bialokoz-Kalinowska I, Klusek-Oksiuta M, Tarasow E, Wojtkowska M, Kaczmarek M. Serum fetuin A concentration is elevated in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci*. 2014 Mar;59(1):81-4.
31. Neuman G, Sagi R, Shalitin S, Reif S. Serum inflammatory markers in overweight children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Isr Med Assoc J*. 2010 Jul;12(7):410-5.
32. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr*. 2007 Aug;26(4):409-15.
33. Michail S, Lin M, Frey MR, Fanter R, Paliy O, Hilbush B, et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015 Feb;91(2):1-9. PubMed PMID: 25764541.
34. Rossi F, Bellini G, Alisi A, Alterio A, Maione S, Perrone L, et al. Cannabinoid receptor type 2 functional variant influences liver damage in children with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2012;7(8):e42259.
35. Lin YC, Chang PF, Hu FC, Yang WS, Chang MH, Ni YH. A common variant in the PNPLA3 gene is a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease in obese Taiwanese children. *The Journal of pediatrics*. 2011 May;158(5):740-4.

36. El-Koofy NM, El-Karakasy HM, Mandour IM, Anwar GM, El-Raziky MS, El-Hennawy AM. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease in obese Egyptian children. *Saudi J Gastroenterol*. 2011 Jul-Aug;17(4):265-70.
37. Nobili V, Bedogni G, Donati B, Alisi A, Valenti L. The I148M variant of PNPLA3 reduces the response to docosahexaenoic acid in children with non-alcoholic fatty liver disease. *J Med Food*. 2013 Oct;16(10):957-60.
38. Roberts EA. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Front Biosci*. 2005 Sep 01;10:2306-18.
39. Boyraz M, Hatipoglu N, Sari E, Akcay A, Taskin N, Ulucan K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obes Res Clin Pract*. 2014 Jul-Aug;8(4):e356-63.
40. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1413-9.
41. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004 Jan;39(1):179-87.
42. Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition*. 2012 Jul;28(7-8):722-6.
43. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2012 Jul;57(1):157-66. PubMed PMID: 22414768. Epub 2012/03/15. eng.
44. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. 2004 Mar;53(3):413-9. PubMed PMID: 14960526.

45. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N, et al. Fatty liver--an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1999 Feb;92(2):73-9.
46. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003 Aug;38(2):413-9.
47. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes & metabolism*. 2000 Apr;26(2):98-106.
48. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2003 Nov;98(11):2485-90.
49. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *The Journal of pediatrics*. 2000 Jun;136(6):734-8.
50. Iranikhah A, Shapouri J, Heidari A, Aghaali M, Hajian H. Effects of Silymarin on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: A Crossover Clinical Trial. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2017;26(144):119-26.
51. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001 Sep 15;358(9285):893-4.
52. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Jr., Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004 Jul 1;20(1):23-8.
53. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003 Oct;38(4):1008-17.

54. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2004 Jan;39(1):188-96.

55. Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2001 Feb;96(2):519-25.

56. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of hepatology*. 1999 Aug;31(2):384.

57. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2003 Dec;17(12):713-8.

58. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2004 Mar;39(3):770-8.

59. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2005 Sep;42(3):641-9.

60. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology*. 2007 Dec;133(6):1814-20. PubMed PMID: 18054554.

61. Lindback SM, Gabbert C, Johnson BL, Smorodinsky E, Sirlin CB, Garcia N, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review. *Adv Pediatr*. 2010;57(1):85-140.

62. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *The American journal of gastroenterology*. 2002 Sep;97(9):2460-2.



63. el-Karakasy HM, el-Koofy NM, Anwar GM, el-Mougy FM, el-Hennawy A, Fahmy ME. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese and overweight Egyptian children: single center study. *Saudi J Gastroenterol*. 2011 Jan-Feb;17(1):40-6. PubMed PMID: 21196652.
64. Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, Tamminga-Smeulders CL, Rijcken TH, Korevaar JC, van Aalderen WM, et al. Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement. *Arch Dis Child*. 2011 Jul;96(7):669-74.
65. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011 Apr 27;305(16):1659-68.
66. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, Scheimann AO, Murray KF, Abrams SH, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *Contemp Clin Trials*. 2010 Jan;31(1):62-70.
67. Nadeau KJ, Ehlers LB, Zeitler PS, Love-Osborne K. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009 Feb;10(1):5-13.
68. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008 Jul;48(1):119-28.
69. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol*. 2009 Jun;46(2):113-8.
70. Ozturk ZA, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2014 Apr 27;6(4):199-206.

71. Chang E, Park CY, Park SW. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig*. 2013 Nov 27;4(6):517-24.
72. Ghamar-Chehreh ME, Amini M, Khedmat H, Moayed Alavian S, Daraei F, Mohtashami R, et al. Elevated alanine aminotransferase activity is not associated with dyslipidemias, but related to insulin resistance and higher disease grades in non-diabetic non-alcoholic fatty liver disease. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012 Sep;2(9):702-6.
73. Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis*. 2009 Jun;204(2):538-43.
74. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 06;362(18):1675-85. PubMed PMID: 20427778.
75. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *The American journal of gastroenterology*. 2005 May;100(5):1082-90.
76. Shiasi Arani K, Taghavi Ardakani A, Moazami Goudarzi R, Talari HR, Hami K, Akbari H, et al. Effect of Vitamin E and Metformin on Fatty Liver Disease in Obese Children- Randomized Clinical Trial. *Iran J Public Health*. 2014 Oct;43(10):1417-23.
77. Akcam M, Boyaci A, Pirgon O, Kaya S, Uysal S, Dundar BN. Therapeutic effect of metformin and vitamin E versus prescriptive diet in obese adolescents with fatty liver. *Int J Vitam Nutr Res*. 2011 Nov;81(6):398-406.

## ضمائم

### فرم یادداشت برداری

سن (سال):	جنس: <input type="checkbox"/> پسر <input type="checkbox"/> دختر	
گروه آزمایشی:	دور کمر (m):	وزن (kg):
دور گردن (cm):	دور باسن (cm):	
قد مادر (cm):	قد پدر (cm):	
قند خون ناشتا:	انسولین ناشتا:	
قد (cm):	BMI :	
ALT:	AST:	
LDL:	HDL:	TG:
CHO:		
فشار خون سیستولیک:	فشار خون دیاستولیک:	
25 OH vit D3 :	Mc:	Hb:
کلسترول بر اساس سن:	درمان:	
سونوگرافی:		



**Qazvin University of medical science  
School of Medicine**

**Thesis for M.D. degree of Pediatrics**

**Title:**

**Effect of vitamin E and metformin on improvement  
children with nonalcoholic fatty liver disease**

**Supervisor:**

**Dr. Fatemeh Saffari**

**Advisor:**

**Dr. Shabnam Jalilolghadr**

**By:**

**Dr. Mauz Alhadad**

**Reg. No.:**

**Year: 2018**